

Chronome:

**Jahreszeitliche Einflüsse auf die Hormonsekretion von
Wachstumshormon, Dehydroepiandrosteron und Melatonin bei
gesunden und kleinwüchsigen Kindern mit und ohne
Wachstumshormonmangel**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Anja Geishendorf

geboren am 26.11.1982

in Ilmenau

Gutachter

1. Herr Prof. Dr. James F. Beck, Jena
2. Herr Prof. Dr. Ekkehard Schleußner, Jena
3. Herr Prof. Dr. Klaus Mohnike, Magdeburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01. Dezember 2014

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AUC	Area under the curve
c-AMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cm	Zentimeter
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA -S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
EIA	Enzymimmunoassay
ELISA	Enzyme- Linked Immunosorbent Assay
f	female
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
g	Gramm
GABA	Gamma- Amino- Buttersäure
GH	Growth Hormone (Wachstumshormon)
GHD	Growth Hormone Deficiency
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GHRIH	Growth Hormone Releasing Inhibiting Hormone
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH	Gonadotropes Releasing Hormon
h	Stunde
hGH	human Growth Hormone (menschliches Wachstumshormon)
HIOMT	Hydroxyindole O-Methyltransferase
IGF	Insuline like Growth Factor
IGFBP	Insuline like Growth Factor Binding Protein
kD	Kilodalton
k.A.	keine Abnahme

l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
m	männlich
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MLT	Melatonin
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n.n.	nicht nachweisbar
ng	Nanogramm
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoff
pg	Pikogramm
RIA	Radioimmunoassay
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SGA	Small for Gestational Age (für das Gestationsalter zu klein/leicht geborene Kinder)
SHGB	Sexualhormon-bindendes Globulin
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STH	Somatotropes Hormon
Tab.	Tabelle
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
\bar{x}	mittlere Konzentration
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.w.M.	zu wenig Material

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1. Wachstumshormon	4
2.2. Dehydroepiandrosteron	6
2.3. Melatonin.....	9
2.4. Chronobiologie.....	14
2.4.1. Zirkadianer und diurnaler Rhythmus.....	15
2.4.2. Saisonaler Rhythmus	17
3. Ziel der Arbeit	19
4. Patienten, Material und Methoden	20
4.1. Patienten/ Material.....	20
4.1.1. Kontrollgruppe	20
4.1.2. Patienten	21
4.1.3. Gewinnung des Probenmaterials	23
4.2. Methoden.....	23
4.2.1. Methode zur Bestimmung von Dehydroepiandrosteron im Heparinplasma	23
4.2.2. Methode zur Bestimmung von Melatonin im Heparinplasma.....	25
4.2.3. Methode zur Bestimmung von Wachstumshormon im Heparinplasma	26
4.2.4. Analyse der Hormonprofile mittels PULSAR- Programm.....	27
4.2.5. Statistische Auswertung der Ergebnisse.....	28
5. Ergebnisse	29
5.1. Wachstumshormon	29
5.1.1. Kontrollgruppe	29
5.1.2. Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel	32
5.1.3. Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel.....	35
5.2. Dehydroepiandrosteron	40
5.2.1. Kontrollgruppe	40
5.2.2. Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel	43
5.2.3. Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel.....	46
5.3. Melatonin.....	51
5.3.1. Kontrollgruppe	51
5.3.2. Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel	53
5.3.3. Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel.....	57

6. Diskussion	62
6.1. Wachstumshormon	64
6.2. Dehydroepiandrosteron	65
6.3. Melatonin.....	66
6.4. Einschränkungen	69
7. Schlussfolgerung.....	70
8. Literaturverzeichnis.....	72
Anhang	89
Einverständniserklärung der Eltern (Informed written consent)	89
Einverständniserklärung der Ethikkommission.....	90
Tabellen 28 bis 30	91
Tabellen 31 bis 33	96
Curriculum vitae.....	120
Danksagung.....	121
Ehrenwörtliche Erklärung	122

1. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung möglicher jahreszeitlicher Schwankungen in der Hormonsekretion von Wachstumshormon (GH), Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Melatonin bei gesunden Kindern und Jugendlichen sowie kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen mit und ohne Wachstumshormonmangel unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht sowie die Einschätzung der diagnostischen Relevanz.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Helios-Kreiskrankenhauses Gotha/Ohrdruf GmbH durchgeführt. Die Klinik verfügt über ein kinderendokrinologisches Zentrum, in welchem seit Jahren Kinder und Jugendliche mit Wachstumsstörungen behandelt werden.

Die Studie basiert auf der Auswertung von 200 spontanen Nachtprofilen über 12 Stunden von GH, DHEA und Melatonin mit polysomnographischer Schlafüberwachung, welche vorwiegend im Rahmen der diagnostischen Abklärung eines Kleinwuchses durchgeführt wurden. Die nächtlichen Sekretionsprofile wurden im Zeitraum von April 1999 bis Dezember 2009 erstellt. Die Einteilung der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3- 23 Jahren erfolgte in drei Gruppen; Gruppe 1 mit 30 gesunden Probanden (16 f, 14 m) 12- 22 Jahre (MW: 16,2 Jahre), Gruppe 2 mit 95 kleinwüchsigen Patienten mit GH- Mangel (37 f, 58 m), 3- 23 Jahre (MW: 12,2 Jahre), Gruppe 3 mit 75 kleinwüchsigen Patienten ohne GH- Mangel (25 f, 50 m) 4- 20 Jahre (MW: 11,6 Jahre). Die jahreszeitliche Einteilung erfolgte in zwei Zeiträume: Oktober bis März (lichtärmere Zeit) und April bis September (lichtstärkere Zeit).

In der Zeit von 20:00 bis 08:00 Uhr wurde alle 30 Minuten etwa 2 ml Heparinblut gewonnen. Nach umgehender Zentrifugation wurden die Heparinplasmen abpipettiert und bis zur Bestimmung eingefroren. In diesen jeweils 24 Proben pro Patient erfolgte die Bestimmung der Hormonkonzentrationen (GH mittels ELISA, DHEA mittels EIA und Melatonin mittels RIA). Die ermittelten Hormonnachtprofile wurden mit Hilfe der Computerprogramme PULSAR (Merriam und Wachter, 1982) und statistisch mittels SPSS ausgewertet.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Sekretionsdynamik der einzelnen Hormone beim Vergleich der Zeiträume Oktober bis März und April bis September.

Während bei kleinwüchsigen Patienten ohne Wachstumshormonmangel in der Zeit von Oktober bis März signifikant niedrigere Wachstumshormonwerte als in der von April bis September gemessen wurden (3,92 ng/ml vs. 4,66 ng/ml; $p=0,032$), unterschieden sich

Wachstumshormonwerte bei kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel in beiden Zeiträumen nur geringgradig voneinander (1,65 ng/ml vs. 1,85 ng/ml; $p=0,607$). Die Wachstumshormonwerte der Kontrollgruppe wiesen gleiche Tendenzen wie die der Gruppe kleinwüchsiger Patienten ohne Wachstumshormonmangel (Oktober- März 3,68 ng/ml vs. April- September 4,02 ng/ml; $p=0,078$) auf, jedoch war der jahreszeitliche Unterschied in dieser Gruppe nicht signifikant.

Bezüglich des DHEA zeigten sich sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei kleinwüchsigen Patienten ohne Wachstumshormonmangel in der lichtärmeren Zeit signifikant höhere Werte als in der lichtstärkeren Zeit (Kontrollgruppe: 9,93 ng/ml vs. 6,85 ng/ml; $p<0,001$, Kleinwüchsige Kinder ohne GHD: 4,91 ng/ml vs. 3,60 ng/ml; $p=0,031$). Im Gegensatz dazu wurden bei Patienten mit Wachstumshormonmangel signifikant niedrigere DHEA-Werte in der Zeit von Oktober bis März als in der von April bis September gemessen (3,66 ng/ml vs. 6,12 ng/ml, $p<0,001$).

Melatonin verhält sich in Hinblick auf die beiden Zeiträume im Vergleich zu DHEA entgegengesetzt. Hier wurden bei Patienten ohne Wachstumshormonmangel im Oktober bis März signifikant niedrigere Werte im Vergleich zum April bis September (Kontrollgruppe: 60,7 pg/ml vs. 87,8 pg/ml, $p<0,001$; kleinwüchsige Kinder ohne GHD: 58,3 pg/ml vs. 90,5 pg/ml, $p<0,001$) gemessen. Bei Kindern mit GHD wurden nur geringe, nichtsignifikante Unterschiede ermittelt (Oktober- März 82,7 pg/ml vs. April- September 61,6 pg/ml, $p=0,149$). Die Tatsache, dass Kinder im Sommer deutlich schneller wachsen als im Winter wird durch das Ergebnis der höheren GH- Werte in der lichtstärkeren Zeit gestützt.

In der lichtärmeren Jahreszeit benötigt der Mensch eine deutlich höhere DHEA-Konzentration im Blut, welches dem Aufwachen dient, während in der lichtstärkeren Jahreszeit eine höhere Melatonin-Konzentration im Blut benötigt wird, um das Einschlafen zu ermöglichen.

Differenzen zwischen den Gruppen mit und ohne Wachstumshormonmangel in Bezug auf DHEA- und Melatoninkonzentrationen weisen darauf hin, dass bei Kindern mit einem GH-Mangel auch andere Hormonkonzentrationen im Blut verändert sind.

Die Bewertung der Nachtprofile im Rahmen der Wachstumshormondiagnostik sollte daher vor dem Hintergrund eines saisonalen Einflusses auf die Hormonwerte erfolgen.

2. Einleitung

Das Längenwachstum ist ein zentraler Prozess in der Entwicklung des Kindes, beginnt mit der Konzeption und endet nach Abschluss des pubertären Wachstums.

Unter physiologischen Bedingungen sind die Erbanlagen der Eltern der wichtigste Einflussfaktor auf das Längenwachstum. Weiterhin beeinflussen aber auch die Ernährung, das körperliche und psychische Wohlbefinden und nicht zuletzt das Vorhandensein wachstumsstimulierender Hormone wie das Wachstumshormon, Schilddrüsenhormone und Insulin diesen komplexen biologischen Grundprozess (Kruse, 1999). Das Wachstum während der Kindheit ist vorrangig hormonell gesteuert (Schilddrüsenhormon, Wachstumshormon). Wachstumsprozesse können sich phasenhaft und rhythmisch vollziehen und sind nicht linear. So wachsen Kinder und Jugendliche im Frühjahr und Sommer schneller als im Winter (Thalange et al., 1996). Dies bezeichnet man als Zirkannualrhythmus. Die endogenen und exogenen Einflüsse haben je nach Altersstufe unterschiedliches Gewicht. Das Längenwachstum ist letztlich die Konvergenz aus beiden (Waldeyer, 2003).

Fällt die Wachstumsgeschwindigkeit unter 4 Zentimeter pro Jahr ab, ist eine spezifische Wachstumsdiagnostik indiziert. Seit der Behandlungsmöglichkeit mit biosynthetisch verfügbarem Wachstumshormon, welches in Deutschland 1987 zugelassen wurde, haben sich die Indikationen zur Therapie erweitert und die Therapiemöglichkeiten deutlich verbessert.

Der Wachstumshormonmangel im Kindes- und Jugendalter hat eine geschätzte Prävalenz von 1:4.000 bis 1:30.000 (Lindsay et al., 1994; Parkin, 1974; Vimpani, 1977) und ist angeboren, erworben oder idiopathisch, wobei der idiopathische Wachstumshormonmangel die häufigste Form darstellt.

Die Erfolgsaussichten einer Behandlung mit Wachstumshormon beruhen maßgeblich auf den Ergebnissen der Diagnostik der physiologischen Wachstumshormonsekretion. So können durch eine genauere Analyse von physiologischen Zuständen bei endokrinologischen Erkrankungen im Vergleich zu Gesunden die therapeutischen Möglichkeiten mit zum Teil erheblichen Kosten sinnvoll eingesetzt werden und den Erwartungen von Patienten, Eltern und behandelnden Ärzten auf eine möglichst zuverlässige Behandlung besser entsprochen werden (Binder, 1994).

2.1. Wachstumshormon

Das Wachstumshormon ist ein Peptidhormon, das in den eosinophilen somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet und gespeichert wird. Das Gen für das Hormon liegt auf Chromosom 17. Die menschliche Hypophyse enthält 4- 6 mg Wachstumshormon, das entspricht etwa 3- 5 Prozent des Drüsentrockengewichts. Das Somatotrope Hormon (STH) oder Growth Hormone (GH), wie es auch bezeichnet wird, tritt im Plasma in zwei Formen auf. Etwa 90 Prozent der Plasmakonzentration sind auf die bioaktivere 22- K- Isoform des Wachstumshormons mit 191 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 21,5 kD zurückzuführen. Nur etwa 10 Prozent entfallen auf die weniger bioaktive 20- K- Isoform, die aus 179 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von 20 kD hat. Das endogene Growth Hormone besitzt eine Halbwertszeit von etwa 20 Minuten und wird in der Leber abgebaut (Albertson- Wikland et al., 1988; Holl et al., 1993).

Die Synthese des Wachstumshormons wird dual durch die hypothalamischen Neuropeptide reguliert. Die pulsierende Freisetzung von Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH), auch Somatoliberein genannt, fördert die Ausschüttung von GH, wohingegen die Sekretion von Growth Hormone Releasing Inhibiting Hormone (GHRH) bzw. Somatostatin hemmenden Einfluss ausübt. Die Sekretion dieser Releasing-Faktoren ist abhängig von zahlreichen Neurotransmittern, wie Noradrenalin, Serotonin, Dopamin Acetylcholin, GABA und Histamin (Girard, 1992; Allen, 1993; Arvat et al., 1993; Jaffe et al., 1995). Deren Aktivität wiederum wird maßgeblich bestimmt durch Faktoren wie den Schlaf-Wach-Rhythmus, Blutzuckerkonzentration oder Stress (Hauffa, 2008). So führen beispielsweise körperliche Belastung, Hypoglykämie oder der Anstieg der Aminosäurenkonzentration im Plasma zur Wachstumshormonfreisetzung (Blum, 1993). Dagegen wirken Hyperlipidämie, Gestagene, Cortisol, Thyreotropin-Releasing-Hormon, β -Adrenalin, Gammaaminobuttersäure, Hyperglykämie, Adipositas oder Kälte hemmend auf die Ausschüttung des Wachstumshormons (Pfäffle, 2001; Lang, 1992).

Die physiologische Wachstumshormonsekretion setzt sich aus einer geringen kontinuierlichen Basalsekretion und überlagernden Sekretionspulsen, die einer zirkadianen Rhythmik folgen, zusammen. Zwei Drittel des zirkadianen Wachstumshormons werden am späten Abend und in der Nacht, vor allem in den ersten Tiefschlafphasen nach dem Einschlafen, sezerniert (Holl et al., 1991). Daraus folgt, dass Einzelmessungen der Wachstumshormonkonzentration im Heparinplasma besonders tagsüber keine Auskunft über den Wachstumshormonstatus des Menschen geben.

Wachstumshormon zeigt eine direkte Wirkung auf die Entwicklung verschiedener Gewebe. Es stimuliert das Wachstum der langen Röhrenknochen, die Glukoneogenese, die Lipolyse zur Energiebereitstellung, die Proteinsynthese, die Erythropoese und die Bildung und Freisetzung von Wachstumsfaktoren (IGF-1, IGFBP-3) (Stolecke, 1997; Velduis et al., 2001). Dass die Wachstumshormonwirkung gering mit den gemessenen Wachstumshormonkonzentrationen im Heparinplasma korreliert, resultiert aus der teilweise indirekten Stoffwechselwirkung des Hormons über die Insulin like growth factors (IGF), früher auch als Somatomedine bezeichnet. Diese sind größtenteils an spezifische Transportproteine, die IGF-binding proteins (IGFBPs), gebunden. Bisher sind sechs IGFBP bekannt, von denen IGFBP-3 das Hauptbindungsprotein für IGF-1 und IGF-2 darstellt und direkt GH- abhängig gebildet wird. Sowohl IGF-1 als auch IGFBP-3 steigen von der Geburt bis zur Pubertät an, so dass die beiden Faktoren eine entscheidende Rolle in der Diagnostik und Therapiekontrolle von Wachstumshormonstörungen einnehmen (Blum et al., 1992; Blum, 1993; Ranke et al., 2000). Insbesondere mit dem Wachstumsschub in der Pubertät kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Wachstumshormonkonzentration. Das Transportprotein steigt nicht in gleichem Maße, somit steigt der freie Hormonanteil im Blut deutlich an (Martha et al., 1993).

Das Wachstumshormon wird erst ab dem 2. Lebensjahr zum entscheidenden Wachstumsfaktor in der Kindheit. Die Sekretion von Wachstumshormon korreliert im Kindesalter direkt mit dem Körperwachstum (Albertson- Wikland and Rosberg, 1988). Eine Überproduktion von Wachstumshormon führt zu einem Riesenwuchs bzw. nach abgeschlossenem Wachstum zur Akromegalie. Dagegen ist eine verminderte Produktion oder ein vermindertes Ansprechen der Zellen auf Somatotropin neben der konnatalen Hypothyreose die wichtigste Ursache für einen Kleinwuchs (Ayuk, 2006; Vilser, 2002).

Im Erwachsenenalter sinkt die GH- Sekretion deutlich ab, sodass im Alter nur noch etwa 20 Prozent der in der Pubertät produzierten Menge sezerniert werden. Die Pulsatilität bleibt jedoch lebenslang erhalten (Holl et al., 1991; Hartmann et al., 1993; Ho and Hoffmann, 1993).

Seltenere Ursachen eines Kleinwuchses können die Endorganresistenz (Laron- Syndrom), die Sekretion eines biologisch inaktiven STH (Kowarski- Hayek- Syndrom) bzw. hereditäre Formen des STH- Mangels (Prop- 1- Defekt, HESX- 1- Defekt, Pit- Defekt) sein (Vilser, 2002). Tritt eine verminderte Spontansekretion bei unauffälliger GH- Sekretion in Stimulationstests auf, wird von einer neurosekretorischen Dysfunktion gesprochen (Bercu et al., 1986; Spiliotis, 1994). Erworbene Formen des STH- Mangels werden vor allem bei Kraniopharyngeomen oder anderen zerebralen Raumforderungen bzw. nach Schädel- Hirn-

Traumata, ZNS- Infektionen oder ZNS- Bestrahlungen gesehen (Vilser, 2002). Ein STH-Mangel kann auch eine Ursache für eine Adipositas sein (Kauf und Jaeger, 2002).

2.2. Dehydroepiandrosteron

Im Jahre 1934 wurde Dehydroepiandrosteron (DHEA) erstmalig durch den deutschen Chemiker und Nobelpreisträger A. Butenandt und den Chemiker H. Dannenbaum im menschlichen Urin entdeckt. Hierbei handelt es sich um ein ungesättigtes Hydroxyketon mit einem Molekulargewicht von 288,43 g/mol. Als die am häufigsten zirkulierenden Steroide im menschlichen Körper werden DHEA und sein Sulfatester Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) unter dem Einfluss von Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) zu 75-90 Prozent in der Zona reticularis der Nebennierenrinde und zusätzlich dazu in den Leydigzellen der Hoden und den Thekazellen der Ovarien synthetisiert (Belanger et al., 1994; De Peretti and Forest, 1978).

Im endoplasmatischen Retikulum erfolgt die Synthese aus Cholesterin über die Zwischenstufen Pregnenolon und 17α -Hydroxypregnenolon. Ausgehend von dem hierbei entstanden DHEA kann es in das weniger stark androgen wirkende Androstendion und in Testosteron umgewandelt werden. Androstendion kann jedoch auch selbst zu Testosteron oder dem wie Östrogen wirkenden Östron (E1) metabolisiert werden (Abb. 1). Androstendion nimmt somit eine Verteilerfunktion im Steroidhaushalt des menschlichen Organismus ein (Balieu, 1996).

DHEA ist ein Zwischenprodukt in der Synthese von männlichen und weiblichen Steroidhormonen und kann abhängig von den hormonellen Gegebenheiten im Körper zu Androgenen oder Östrogenen metabolisiert werden (Ebeling and Koivisto, 1994). Regelson et al. bezeichneten DHEA deshalb als „mother steroid“ (Regelson et al., 1995) (Abb. 1).

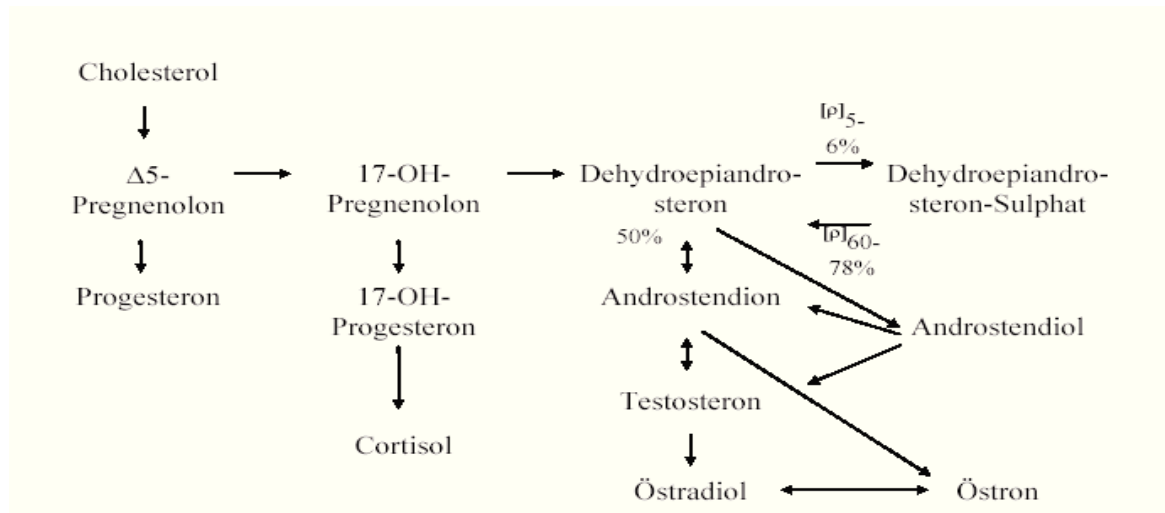
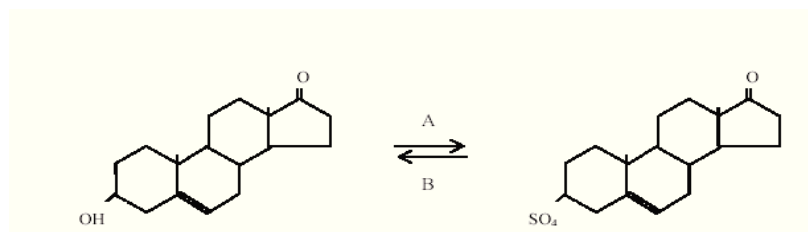


Abb. 1: Diagramm der Produktion und des Metabolismus von Dehydroepiandrosteron und Dehydroepiandrosteron-Sulfat (modifiziert nach Nafziger et al., 1991), bezeichnet den Prozentsatz, der nach der Konversion als DHEA bzw. als DHEA-S gemessen werden kann (Westphal, 1971).

Die Plasmakonzentration der durch das Leberenzym Dehydroepiandrosteronsulfotransferase gebildeten stabileren und löslichen Transportform DHEA-S ist dabei etwa 300- 500fach höher als die des hormonaktiveren DHEAs. Beide Formen können in die jeweils andere Form umgewandelt werden und liegen im Blutplasma in gebundener Form vor, wobei vorwiegend Albumin als Bindungspartner dient. Seltener ist es das Sexualhormon-bindende-Globulin (SHBG) (Abb. 2). Dabei sind DHEA-S als im Blut zirkulierendes Reservoir zu fast 98 Prozent und DHEA zu etwa 96 Prozent fest an Proteine gekoppelt (Sonka, 1976; Dunn et al., 1981; Longcope, 1986). Beide Formen unterscheiden sich deutlich in ihren Halbwertszeiten und der Clearancerate. Dabei hat DHEA eine niedrigere Halbwertszeit von etwa 15- 30 Minuten. Im Vergleich dazu beträgt sie bei DHEA-S 7- 10 Stunden. Daraus folgt, dass die metabolische Clearancerate (MCR) von DHEA mit 2000 l/ 24 h deutlich höher liegt, als bei der sulfatierten Form (DHEA-S) (5- 20 l/ 24 h) (Balieu, 1996).



Dehydroepiandrosteron

Dehydroepiandrosteron-Sulfat

Abb. 2: Chemische Struktur von Dehydroepiandrosteron und Dehydroepiandrosteron- Sulfat und Steroidsulfatase (Aktivierung, B) und ihre enzymatische Umwandlung ineinander durch Steroidsulfotransferase (Inaktivierung, A)

Im letzten Trimenon der Schwangerschaft bildet die fetale Zone der Nebennierenrinde des Feten reichlich DHEA-S, welches der Mutter als primäre Östrogenvorstufe der plazentaren Östrogensynthese dient. Nach der Geburt fallen die DHEA- Konzentrationen in den ersten Monaten deutlich ab, bevor sich im Kindesalter eine androgenproduzierende Zone, die Zona retikularis der Nebennierenrinde, ausbildet. Jedoch werden in den ersten Lebensjahren nur geringe Mengen des DHEAs gebildet. Ein Anstieg der Konzentration im Blutplasma beginnt mit der Adrenarche um das 6. Lebensjahr. Ausgehend vom höchsten Wert zwischen dem 25. bis 30. Lebensjahr nimmt die Konzentration im Plasma mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab, um etwa im 8. Lebensjahrzehnt 10 bis 20 Prozent des Maximalwertes zu erreichen (Orentreich, 1984) (Abb. 3).

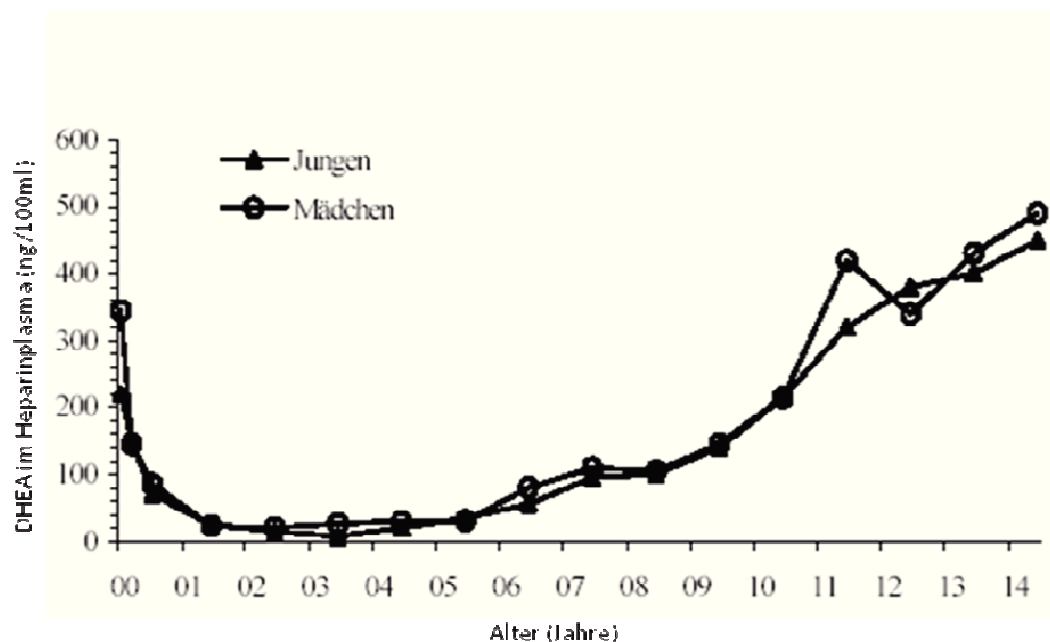


Abb. 3: DHEA- Konzentration im Heparinplasma von Geburt bis zum 14. Lebensjahr bei Jungen und Mädchen (Daten nachgezeichnet; De Peretti and Forest , 1976)

Die Sekretion des DHEA folgt im Vergleich zur DHEA-S- Sekretion einer Tagesrhythmik, die weitgehend synchron mit der des Hormons Cortisol verläuft (Schmidt, 1992).

Nach den oben genannten Halbwertszeiten für DHEA und DHEA-S erfolgt die Ausscheidung zum einen über First-Pass-Effekte in der Leber und zum anderen renal bzw. ein kleinerer Teil über den Darm. Die biologischen Effekte zeigen geschlechts- und gewebespezifische Eigenschaften. Neben der Bereitstellung der Geschlechtshormone auch in peripheren Geweben zeigt DHEA darüber hinaus vorteilhafte Effekte in Bezug auf den altersabhängigen Abbau der Gewebefunktion und der Knochendichte, auf die Libido und den Hautzustand im Alter. Aufgrund dieser ihm nachgesagten Wirkung als „Jungbrunnen“ erfreut sich DHEA in

Form eines Medikamentes nicht nur in den USA ständig wachsender Beliebtheit. Jedoch zeigt die Studie von Baulieu auch, dass diese Therapie keine „supermen/ -women“ hervorbringt (Baulieu et al., 2000; Labrie et al., 1998, 2001). Weiterhin senkt das Hormon bei regelmäßiger Einnahme die Infektanfälligkeit älterer Menschen (Araneo et al., 1995; Huppert et al., 2000). Dass DHEA einen modulierenden Einfluss auf das Immunsystem hat, zeigt sich in klinischen Studien, in denen signifikant höhere Antikörper-Plasmakonzentrationen nach Durchführung einer Influenza-Impfung bei mit DHEA behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten nachgewiesen werden konnten (Araneo et al., 1995; Evans et al., 1996). Auch antivirale Effekte konnten nachgewiesen werden (Romanutti et al., 2010). Weiterhin finden sich Effekte auf das ZNS. So kommt es beispielsweise zur Veränderung der Botenstoffkonzentration durch Bindung an Rezeptoren der Neurotransmitter (z.B. NMDA-, Sigma- und GABA- Rezeptoren). Nur ein Beispiel ist die Erhöhung der Serotoninkonzentration (Allolio and Arlt 2002).

2.3. Melatonin

Mit dem Ziel, ein Mittel gegen Vitiligo zu finden, isolierte die Arbeitsgruppe um den Dermatologen Aaron B. Lerner (Yale University, USA) 1958 erstmals das Aminosäurederivat Melatonin aus bovinen Zirbeldrüsen (Lerner et al., 1960).

Hierbei handelt es sich um ein neurosekretorisches Hormon mit einem Molekulargewicht von 320 Dalton, welches hauptsächlich in den Pinealozyten der Zirbeldrüse (Glandula pinealis) synthetisiert wird. Auch in der Retina, im Ziliarkörper und im Gastrointestinaltrakt findet eine geringe extrapineale Melatoninproduktion statt. Da die Enzyme der Melatoninsynthese auch in anderen Geweben nachgewiesen werden konnten, ist eine Synthese in weiteren Organen jedoch nicht völlig ausgeschlossen (Huether, 1993, 1994; Langer et al., 1997; Bornkessel, 1998). N-acetyl-5-methoxytryptamin, wie Melatonin auch genannt wird, ist ein in der Natur sehr weit verbreitetes Molekül, das sich nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Tieren, Pflanzen und sogar Einzellern finden lässt (Reiter et al., 2001). Dies zeigt, dass das Hormon sehr früh im Laufe der Evolution aufgetreten ist. Der Mechanismus der Melatoninsynthese wurde bereits in den 1960er Jahren aufgeklärt. Die chemische Struktur von Melatonin ist in Abbildung 4 dargestellt.

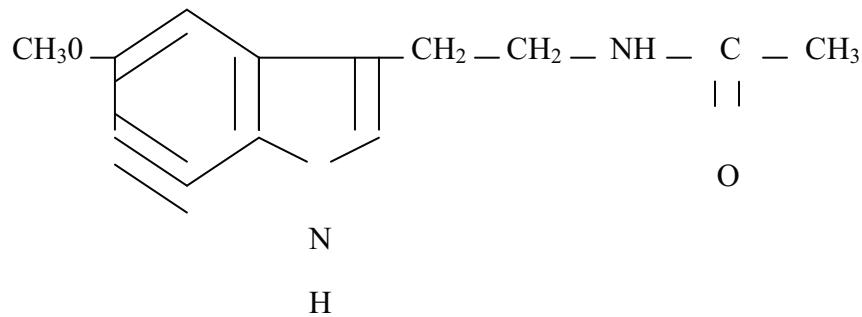


Abb. 4: Strukturformel von Melatonin (Stoll and Müller, 1996)

Über Serotonin wird aus der Aminosäure Tryptophan über verschiedene Zwischenstufen Melatonin gebildet. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Melatoninsynthese ist maßgeblich abhängig von dem Schlüsselenzym N-Acetyl-Transferase, das unter Lichteinfluss der Retina blockiert wird. Dadurch kann kein Melatonin gebildet werden (Mc Intyre et al., 1989; Langer et al., 1997). Daraus erklären sich die kaum messbaren Melatoninkonzentrationen im Plasma während des Tages und die nächtlich auftretenden Pulse (Tamarkin et al., 1985; Webb and Puig-Domingo, 1995; Suhner and Steffen, 1997). Ohne die Bestrahlung der Retina wird Noradrenalin aus den Synapsen postganglionärer Nerven ausgeschüttet, und damit werden β -adrenerge Rezeptoren stimuliert. Durch die G-Protein gekoppelte Aktivierung der Adenylatzyklase kommt es zur Bildung von zyklischem Adenosin-Monophosphat (c-AMP), das sowohl zur Aktivierung der Tryptophan-Hydroxylase als auch der N-Acetyl-Transferase führt (Reiter, 1991a; Webb and Puig-Domingo, 1995; Bornkessel, 1998) (Abb. 5). In der Retina sind es jedoch nicht, wie lange vermutet, die Zapfen und Stäbchen, die das Signal an den Nucleus suprachiasmaticus weiterleiten, sondern Melanopsin enthaltende große retinale Ganglienzellen („large RGC“). Fehlen diese Zellen, entstehen freilaufende Rhythmen (Menaker, 2003). Diese Tatsache erklärt, warum es blinde Menschen mit der Fähigkeit der Synchronisation ihrer endogenen Rhythmen zum Hell- Dunkel- Rhythmus gibt (Klerman et al., 2002).

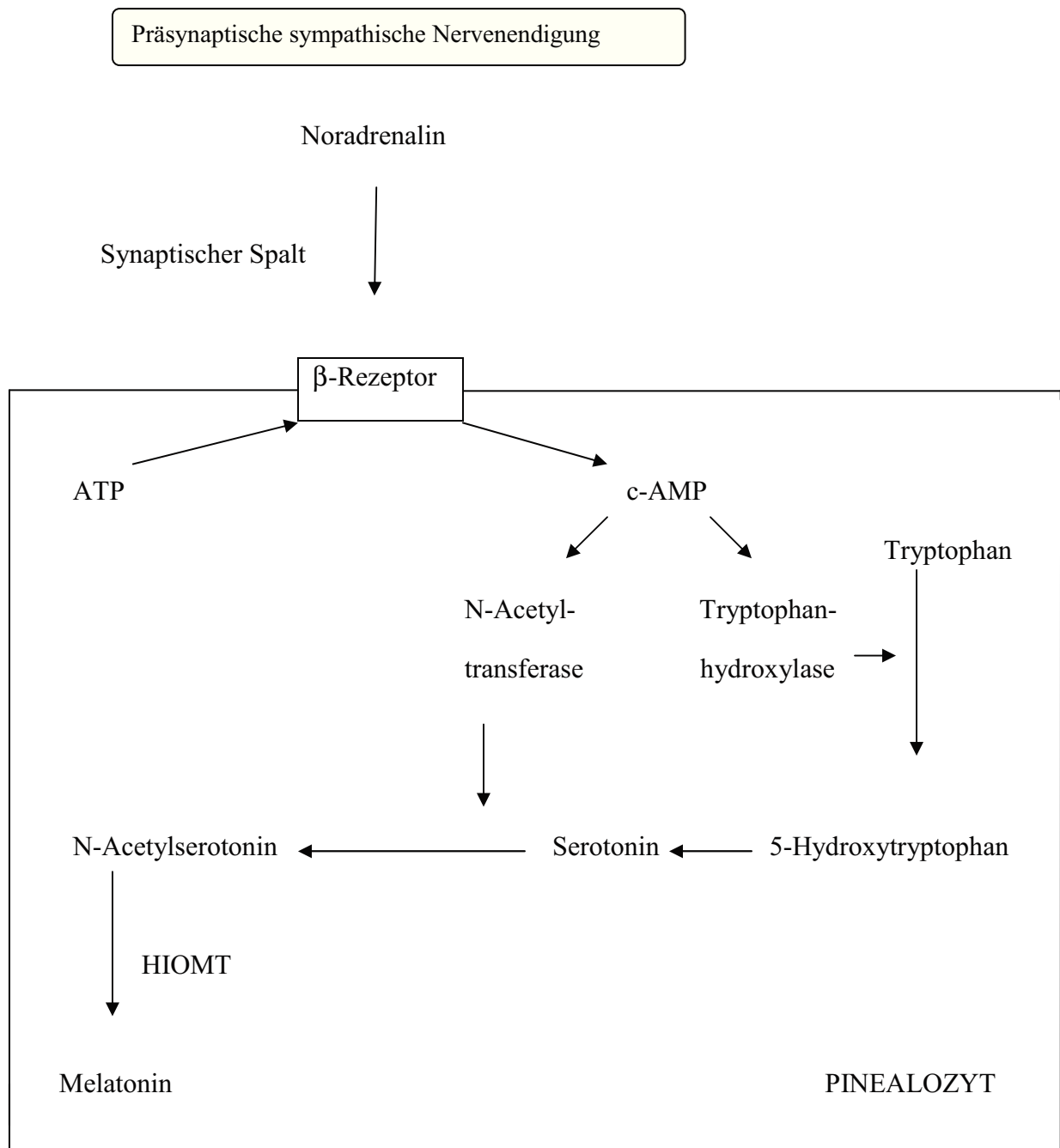


Abb. 5: Aktivierung der Tryptophanhydroxylase und der N-Acetyltransferase durch aus den präsynaptischen Speichern freigesetztes Noradrenalin (Riedel, 1983)

Im Blut ist Melatonin zu etwa 30 Prozent an das Carrierprotein Albumin gebunden (Cardinli et al., 1972). Der Abbau des Melatonins zu 6-Hydroxy-Melatonininsulfat findet in 60-80 Prozent mittels Cytochrom P450- Monooxygenasen in der Leber statt, welches dann renal eliminiert wird. Ein zweiter, deutlich seltenerer Weg des Metabolismus findet im Gehirn statt. Hierbei entsteht N-Acetyl-Methoxykynurenamin, das aufgrund seiner Eigenschaften als potenter Cyclooxygenaseinhibitor, NO- Radikalfänger und Inhibitor der neuronalen und

induzierbaren NO-Synthasen sowie als mitochondrialer Stoffwechselregulator von bedeutendem Interesse ist. (Sudgen, 1989; Langer et al., 1997 ; Hardeland et al., 2009).

Zur Umwandlung der Tages- und Jahreszeit in ein Hormonsignal, welches dann vom Organismus als endokriner „Zeitgeber“ interpretiert werden kann, bildet die Zirbeldrüse Melatonin. Voraussetzung dafür ist die Lichtabhängigkeit der Melatoninsynthese. Während es in der Nacht zu einer hohen Ausschüttung kommt, sind am Tag kaum messbare Werte zu verzeichnen. Da die tägliche Belichtungsdauer jahreszeitlichen Schwankungen unterliegt, verändert sich die Synthese des Hormons entsprechend. (Arendt et al., 1995; Tamarkin et al., 1985; Suhner and Steffen, 1997; Mc Intyre et al., 1989; Langer et al., 1997; Moore, 1978). Dieser Prozess ermöglicht die sinnvolle Koordination der diurnalen und saisonalen physiologischen Prozesse mit der Umwelt (Reiter, 1991b; Arendt et al., 1995). Die große Bedeutung dieser Aufgabe zeigt sich ausdrücklich beim Phänomen des Jet-Lag und der Verschiebung des Wach- und Schlafrhythmus durch Schichtarbeit. Die gleichmäßige Rhythmik der Photoperiode ist im Gegensatz zu anderen „Zeitgebern“, wie der Temperatur, Beleuchtungsstärke oder der Niederschlagsmenge hochpräzise und seit Jahrtausenden unverändert, sodass sie anderen klimatischen Veränderungen deutlich überlegen ist (Lerchl, 2002).

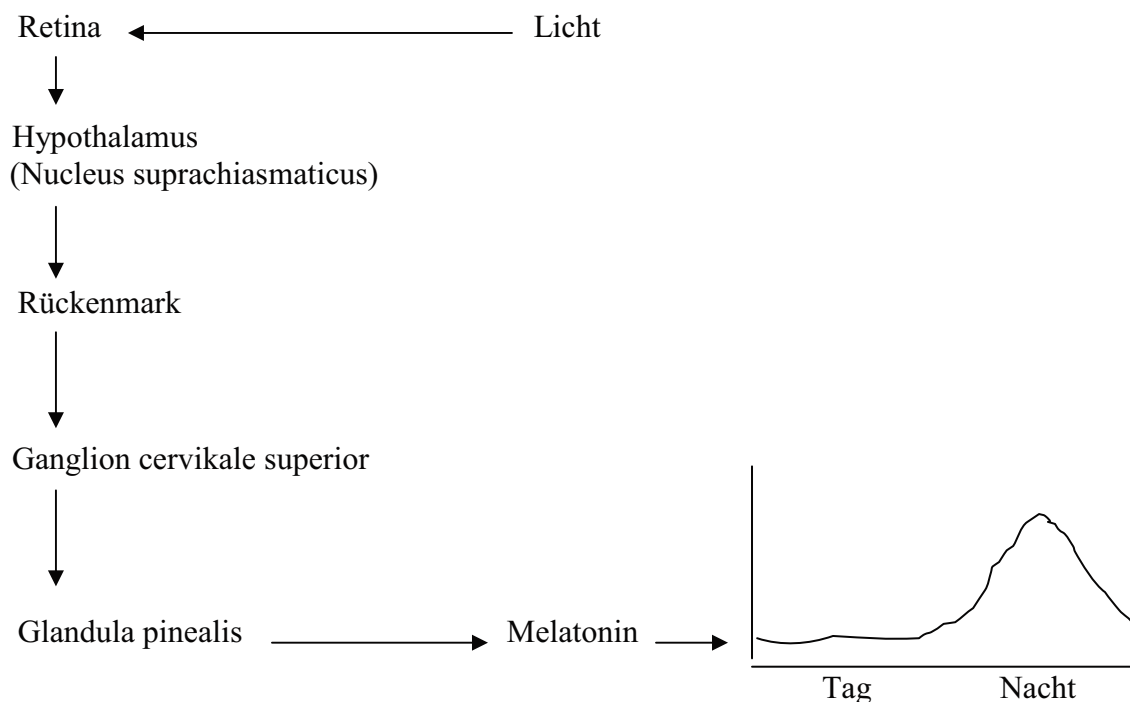


Abb. 6: Der Einfluss von Licht auf die Melatoninausschüttung der Glandula pinealis (Webb und Puig Domingo, 1995)

Weiterhin sind die Melatoninkonzentrationen im Blut stark altersabhängig. Während bei Kleinkindern hohe Konzentrationen im Heparinplasma gemessen werden können (325 pg/ml), liegen die nächtlichen arithmetischen Mittelwerte für Jugendliche und junge Erwachsene bereits deutlich darunter (60 pg/ml). Bei Erwachsenen sinken die Werte je nach Alter auf 30-50 pg/ml (Bornkessel, 1998; Attanasio et al., 1985). Trotz teilweise großer individueller Differenzen, beginnt die Hormonsekretion in der Regel zwischen 21:00 und 23:00 Uhr und erreicht ihr Maximum zwischen 01:00 und 03:00 Uhr. Die Abgabe erfolgt nicht pulsatil (Trinchard and Waldhauser, 1989; Webb and Puig Domingo, 1995; Brzezinski, 1997). Die Pubertät und insbesondere ihr Auslösungsmechanismus sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Bekannt ist, dass abhängig von dem aus dem Hypothalamus ausgeschütteten GnRH (Gonadotropen Releasing Hormon), die Hormone FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) aus der Hypophyse freigesetzt werden. Diese führen zur Reifung der Eierstöcke bzw. der Hoden. Wodurch jedoch der Hypothalamus aktiviert wird, bleibt weiter offen. Einen möglichen Ansatzpunkt bietet die Tatsache, dass es während der Pubertät zu einem deutlichen Abfall der nächtlichen Melatoninkonzentration im Blut kommt (Reiter, 1998). Weiterhin wurden bei Kindern mit einer Pubertas praecox eine verminderte und bei Kindern mit einer Pubertas tarda erhöhte Melatoninsekretion nachgewiesen. Es wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert, ob Melatonin einen generellen Einfluss auf die Pubertät besitzt (Arendt et al., 1989; Cavallo, 1993; Commentz and Helmke, 1995; Ehrenkranz et al., 1982; Waldhauser et al., 1984, 1985, 1986, 1991, 1993).

Im Alter sinken die Melatoninwerte ab. Dies könnte eine mögliche Ursache für in dieser Lebensphase auftretende Schlafstörungen sein, denn die schlaffördernde Eigenschaft des Melatonin ist schon seit langem bekannt (Marczynski et al., 1964). Melatonin verkürzt die Einschlafzeit (sleep latency) und erhöht nachweislich die Schlafeffizienz. Eine indirekte Wirkung der melatonininduzierten Tiefschlafphase hat die Ausschüttung von Wachstumshormon zur Folge. Ob Melatonin einen direkten Einfluss auf den Schlaf ausübt, oder ob die Hypothese zutrifft, dass der nächtliche Temperaturabfall, ausgelöst durch eine erhöhte Melatoninkonzentration, Ursache des Einschlafens ist, bleibt ungeklärt (Bubenik et al., 1998).

2.4. Chronobiologie

Chronobiologie ist die Lehre von den sich zyklisch wiederholenden biologischen Rhythmen im Organismus. Je nach Dauer eines kompletten rhythmischen Zyklus (Periode τ : griechisch. Tau) unterscheidet man ultradiane und infradiane Rhythmen sowie in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Zeitgebers diurnale und zirkadiane Rhythmen mit einer Periodenlänge von ungefähr 24 Stunden (Halberg and Stephens, 1959; Arendt et al., 1995).

Der zentrale Schrittmacher der zirkadianen Rhythmik ist der Nucleus suprachiasmaticus im anterioren Hypothalamus (Reppert and Weaver, 2001) (Abb. 7). Dieser steuert einen Großteil der Hell- Dunkel- Zyklus- synchronisierten Funktionen. Damit führt eine Läsion dieser Kerne zum Verlust der Rhythmizität unter anderem des Schlaf-Wach-Rhythmus, der motorischen Aktivität sowie der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme.

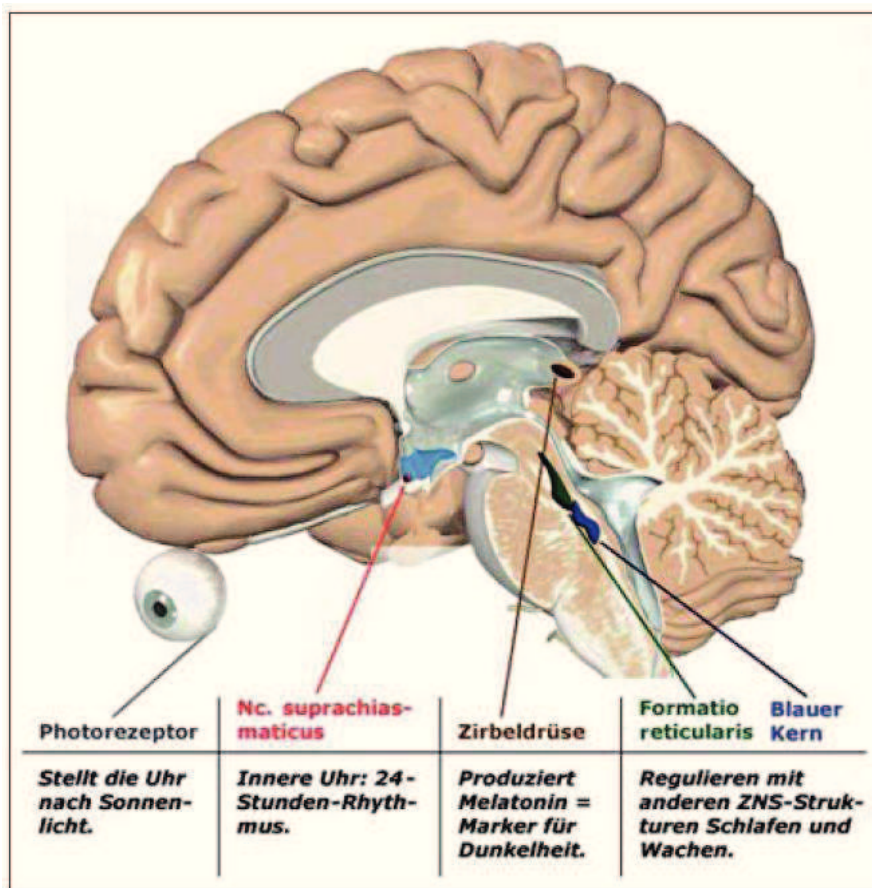


Abb. 7: Strukturen des Nervensystems, die den Tagesrhythmus des Organismus regulieren (Voigt, 2004)

Nach neueren Studien ist dies jedoch nicht der einzige zirkadiane Schrittmacher. In der Retina wurden Gene nachgewiesen, die wahrscheinlich die molekulare Grundlage der inneren Uhr darstellen (Tosini and Fukuhara, 2002). Auch in den viszerale Organen des menschlichen Körpers werden periphere innere Uhren vermutet, die in Kontakt mit Hirnregionen stehen, die direkt durch den zentralen Schrittmacher kontrolliert werden (Buijs and Kalsbeek, 2001).

Die Periodenlänge der inneren Uhr (τ) ist abhängig von der genetischen Ausstattung und dem Alter des Individuums. Beim Menschen nimmt τ mit zunehmendem Alter ab (Duffy and Czeisler, 2002). Von außen wird dieser endogene Rhythmus durch täglich wiederkehrende regelmäßige Zeitgeberreize synchronisiert. Dieses Phänomen bezeichnet man als Entrainment. Ohne diese exogenen Einflüsse entsteht eine graduelle Abweichung des endogenen Rhythmus vom exogenen 24- Stunden- Rhythmus (Aschoff et al., 1971). Einen nicht synchronisierten Rhythmus bezeichnet man als freilaufend (free-running). Hierbei kommt es im Verlauf zu einer Phasenverschiebung entweder im Sinne einer Phasenverzögerung (phase delay), bei der die Aktivität später einsetzt oder einer Phasenbeschleunigung (phase advance), bei der es zum früheren Einsetzen der Aktivität kommt (Aschoff, 1981; Arendt et al., 1995).

Der Organismus besitzt die entscheidende Fähigkeit der Adaptation an die sich in regelmäßigen Zeitintervallen verändernden Umweltbedingungen. Hierbei bedingt die Erdrotation die verlässlichste, immer wiederkehrende Veränderung, die mit dem täglichen Wechsel von Hell und Dunkel Einfluss auf die Natur nimmt. Die Bahn der Erde in ihrem Orbit um die Sonne (365 Tage) ist ebenfalls ein starker Einfluss, da sie in den äquatorfernen Regionen die Ursache für die Jahreszeiten ist. Letztlich mussten sich alle Lebewesen an chronobiologische Zyklen anpassen, um zu überleben. Auch der Mensch hat sich als tagaktives Individuum an diese Rahmenbedingungen adaptiert. Veränderungen der Photoperiode wirken sich deutlich auf die Physiologie des Menschen aus (Wehr, 1997).

2.4.1. Zirkadianer und diurnaler Rhythmus

Der Hauptschrittmacher der zirkadianen Rhythmik im menschlichen Körper ist der Nucleus suprachiasmaticus. Die Epiphyse als photo- neuroendokrine Schaltzentrale unterliegt diesem. Sie dient so der Synchronisation der zirkadianen Tag- Nacht- Rhythmik, indem sie ihre Informationen über die Freisetzung des Hormons Melatonin sendet (Reppert and Weaver, 2002). Bei Untersuchungen von Aschoff und Wever Anfang der sechziger Jahre begaben sich Freiwillige in einen optisch und akustisch abgeschirmten unterirdischen Versuchsraum, den

„Andechser Bunker“, und somit in die experimentelle Zeitlosigkeit. Ergebnis dieser Untersuchung war, dass im menschlichen Organismus tatsächlich eine innere Uhr mit einer zirkadianen Rhythmik von etwa 25 Stunden vorhanden ist. Neben dem Schlaf- Wach- Rhythmus zeigen die Melatoninsekretion, die Körpertemperatur und die körperliche Aktivität ebenfalls eine Phasenverschiebung von plus einer Stunde zum 24- Stunden- Rhythmus (Wever, 1986). Wirkt ein sogenannter Zeitgeber auf diesen endogenen Rhythmus, so entsteht ein 24- Stunden- Rhythmus (diurnaler Rhythmus). Licht stellt hierbei den stärksten Zeitgeber dar (Honma et al., 2003). Aber auch sozialer Kontakt, Aktivität, geregelte Mahlzeiten und die lichtabhängige Melatoninausschüttung synchronisieren den zirkadianen Rhythmus. Zwischen all den starken und schwachen Zeitgebern des täglichen Lebens und der inneren Uhr des Menschen entwickelte sich ein Zusammenspiel, mit dem der Mensch sich an einen 24- Stunden- Tag anpasst. Ohne diese Flexibilität wäre es nicht möglich, zeitzonenübergreifend zu reisen mit folgender Anpassung an die neue Zeitzone oder den Schlaf- Wach- Rhythmus am Wochenende zu variieren.

Das koordinierte An- und Ausschalten von Stoffwechselreaktionen ist nur eine der Aufgaben des zirkadianen Rhythmus (Roenneberg and Merrow, 1999). Dies geschieht durch die rhythmische Hormonsekretion zu bestimmten Tages- und Nachtzeiten. Beispielsweise werden Cortisol und Testosteron verstärkt in den frühen Morgenstunden ausgeschüttet, während Melatonin nur in Abwesenheit von Licht sezerniert wird (Bartels et al., 2003; Langer et al., 1997). Das Wachstumshormon zeigt den höchsten Sekretionsgipfel während der ersten Tiefschlafphase und auch die Prolaktinausschüttung ist an den Nachtschlaf gebunden (Holl et al., 1991; Partsch et al., 1995) (Abb. 8).

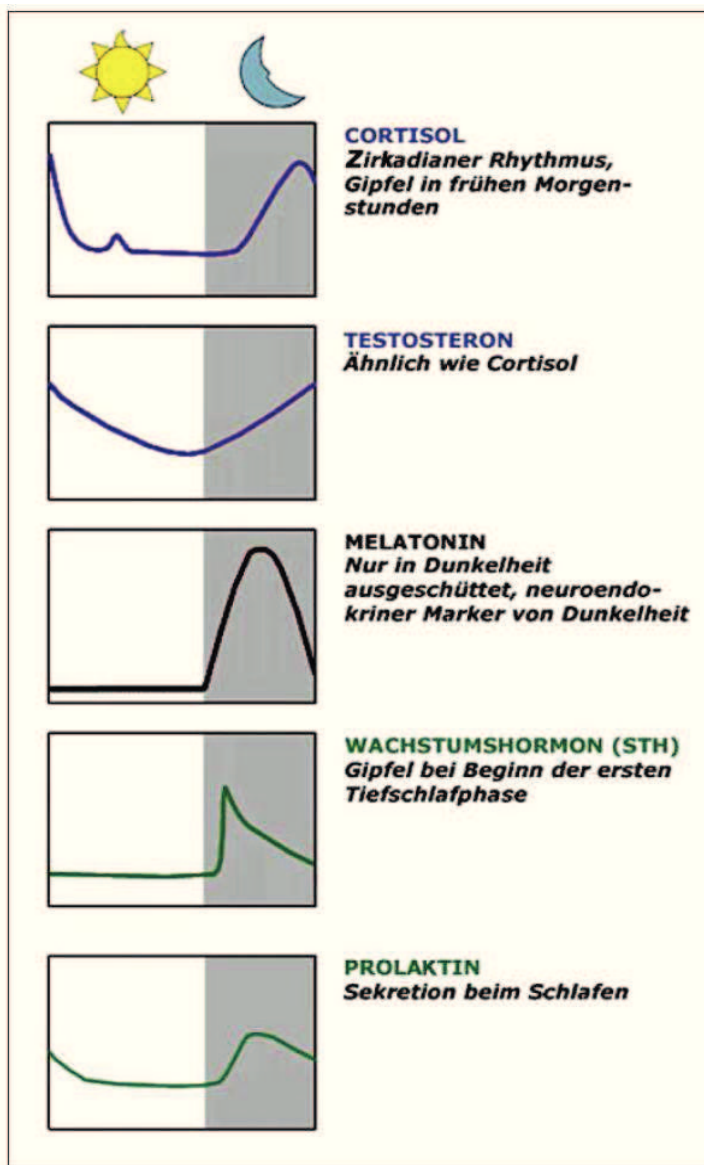


Abb. 8: Zirkadiane Sekretion der Hormone Cortisol, Testosteron, Melatonin, Wachstumshormon und Prolaktin (Voigt, 2004)

2.4.2. Saisonaler Rhythmus

Am Äquator herrscht ein 12- Stunden- Zyklus von hell und dunkel. Je weiter man sich vom Äquator zu den Polen hin entfernt, desto ausgeprägter ist der saisonale Wechsel der Photoperiode. Aufgrund der veränderten Lebensbedingungen verändern sich physiologische Parameter saisonal, inbegriffen die saisonale Plastizität des erwachsenen Gehirns (Tramontin and Brenowitz, 2000). Der Mensch passt sich an längere Dunkelphasen mit einer verlängerten nächtlichen Melatoninausschüttung, einer erhöhten Prolaktinproduktion und verlängertem Schlaf an (Wehr et al., 1993). Weder auf anatomischer noch auf molekularer Ebene wurde bisher eine innere Uhr für die Messung der Jahreszeit identifiziert. Jedoch weiß man, dass der SCN (Nucleus suprachiasmaticus) einen entscheidenden Einfluss ausübt. Dabei vergleicht er

die Dauer des inneren Tages mit dem äußeren Rhythmus (Tages- und Nachtlänge) (Daan et al., 2001). Wie der zirkadiane schwingt auch der saisonale Rhythmus weiter, wenn er keine saisonalen Informationen von außen erhält. Auch die Glandula pinealis kontrolliert jahresrhythmische Prozesse, wie Reproduktion und Winterschlaf (Pévet, 2000).

Einige Aspekte der Saisonalität wurden bei Menschen bereits untersucht. Die auffälligsten saisonalen Phänomene sind ein Syndrom aus erhöhtem Schlafbedürfnis und Kohlenhydrathunger in der dunklen Jahreszeit, welches bei etwa 10 bis 25 Prozent aller Menschen auftritt (Kasper et al., 1989; Magnusson, 2000).

So zeigten postmortale Analysen deutliche zirkadiane und saisonale Unterschiede in der Konzentration hypothalamischer Neurotransmitter (Carlsson et al., 1980). 2002 zeigte sich in einer Studie an gesunden Männern eine klare Saisonalität der serotonergen Funktion im ZNS mit einem deutlichen Abfall während der Wintermonate. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das serotonerge System kurzfristig auf Veränderungen der Tageslichtkonzentration reagiert (Lambert et al., 2002).

Während der Dunkelheit kommt es zu einer hohen Melatoninausschüttung, hingegen sind tagsüber kaum messbare Konzentrationen feststellbar. Da die tägliche Belichtungsdauer und damit auch die Dunkelphasen jahreszeitlichen Schwankungen unterliegen, verändert sich auch die Syntheseleistung von Melatonin entsprechend (Arendt et al., 1995; Tamarkin et al., 1985; Suhner and Steffen, 1997; Mc Intyre et al., 1989; Langer et al., 1997; Moore, 1978).

3. Ziel der Arbeit

Die Arbeit wurde mit dem Ziel durchgeführt, folgende wissenschaftliche Fragestellungen zu beantworten:

- Gibt es einen Unterschied in der nächtlichen Spontansekretion von Wachstumshormon, Dehydroepiandrosteron und Melatonin bei gesunden und kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen mit und ohne Wachstumshormonmangel im Alter von 3 bis 22 Jahren in der lichtärmeren Jahreszeit verglichen mit der lichtstarken Zeit?
- Besteht eine Abhängigkeit der nächtlichen Spontansekretion von Wachstumshormon, Dehydroepiandrosteron und Melatonin bei gesunden und kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen mit und ohne Wachstumshormonmangel vom Geschlecht und Alter in den beiden Vergleichszeiträumen Oktober bis März und April bis September?
- Inwiefern besitzen eventuelle jahreszeitliche Unterschiede der nächtlichen Spontansekretion eine diagnostische Relevanz?

4. Patienten, Material und Methoden

4.1. Patienten/ Material

Die Durchführung der nächtlichen Hormonuntersuchungen erfolgt im Zeitraum von April 1999 bis Dezember 2009.

4.1.1. Kontrollgruppe

Bei 30 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 13 und 22 Jahren wurden Sekretionsanalysen von Wachstumshormon (GH), Melatonin (MLT) und Dehydroepiandrosteron (DHEA) durchgeführt. Dabei war das Einschlusskriterium in die Kontrollgruppe die Erfüllung der in Anlehnung an die Kriterien von WITT und TRENDELENBURG (Witt and Trendelenburg, 1982) erstellten Bedingungen:

- normale körperliche Entwicklung
- unauffälliger klinischer Untersuchungsbefund
- keine chronischen Erkrankungen
- keine endokrinologischen Erkrankungen
- keine akuten Erkrankungen zum Untersuchungszeitpunkt
- keine medikamentöse Therapie zum Untersuchungszeitpunkt

Zu dieser Gruppe 1 zählen nach der oben genannten Definition ebenfalls Kinder, die in der Vergangenheit einen Kleinwuchs mit Wachstumshormonmangel hatten, jedoch nach einer erfolgreichen Therapie zum Zeitpunkt der Blutentnahme als gesund gelten. Dies wurde mit entsprechenden Wachstumshormontests nachgewiesen.

Es erfolgte eine umfassende Aufklärung der Eltern der Kinder sowie der älteren Kinder selbst über die Blutuntersuchungen im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes, woraufhin diese ihr schriftliches Einverständnis gaben (Anhang, Anlage 1, Informed written consent). Für diese in der Kinderklinik des Helios- Kreiskrankenhauses Gotha/Ohrdruf GmbH durchgeführten Testreihen liegt die Zustimmung der Ethikkommission der ehemaligen Medizinischen Hochschule Erfurt vor (Anhang, Anlage 2, Einverständniserklärung der Ethikkommission).

Die Einteilung der Kontrollgruppe erfolgte in altersabhängiger Staffelung, nach Geschlecht und Abnahmezeitpunkt (Tab. 1; Anhang, Anlage 3, Tab. 28). In Tabelle 1 wird die Altersgruppe 1 (3-10 Jährige) nicht aufgeführt, da in der Kontrollgruppe keine Kinder diesen Alters untersucht wurden.

Tab. 1: Anzahl der Wachstumshormonprofile in der Kontrollgruppe unterteilt nach Altersgruppe, Geschlecht und Jahreszeit

Altersgruppe	Alter in Jahren	Männlich		weiblich		n
		Okt-Mär	Apr-Sep	Okt-Mär	Apr-Sep	
2	12 – 15	0	1	5	5	11
3	16 – 22	6	7	4	2	19

4.1.2. Patienten

In die Gruppe der Patienten wurden 170 Kinder, Jugendliche und jungen Erwachsene mit endokrinen Erkrankungen aufgenommen, welche die Testkriterien nach Witt und Trendelenburg (Witt and Trendelenburg, 1982) nicht erfüllten.

Die Patienten waren zum Testzeitpunkt zwischen 3 und 23 Jahre alt. Bei 20 von ihnen erfolgten im Verlauf zwei Testserien und bei acht erfolgten drei Testserien in unterschiedlich langem Abstand. Bei dem größten Teil der Patienten war der Grund der Untersuchung eine vorliegende Wachstumsstörung. Auch hier wurden die Eltern der Patienten vor Beginn der Untersuchung umfassend aufgeklärt. Ihnen sowie bei älteren Kindern und Jugendlichen auch den Patienten selbst wurde erläutert, dass es sich bei der Blutanalyse um eine zusätzliche Maßnahme zur Routineuntersuchung handele, welches ihr Einverständnis erfordere.

Die Einteilung der Patienten erfolgte nach Alter, Geschlecht, Pubertätsstadium und Abnahmezeitpunkt. Zur Ermittlung der Pubertätsstadien wurde bei den Mädchen die Brustdrüsenentwicklung und Pubesbehaarung nach den Stadien von Tanner beurteilt. Bei den Jungen wurde das Pubertätsstadium nach der Pubesbehaarung, der Genitalentwicklung und der Bestimmung des Hodenvolumens mittels Orchidometer nach Prader beurteilt (Tanner, 1976).

In Gruppe 2 (Tab. 2, Anhang, Anlage 3, Tab. 29) wurden 95 Patienten aufgenommen. Kriterien für diese Gruppe der kleinwüchsigen Kinder mit GH- Mangel waren ein GH-Mangel und eine im Vergleich zur altersbezogenen Population unter der 3. Perzentile liegende

Körperlänge oder eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit von weniger als 4cm pro Jahr (Hesse, 1997).

Gesichert wurde der Wachstumshormonmangel mittels pathologischer Argininhydrochlorid- und Clonidinstimulationstests. Der Referenzwert für GH betrug 10 ng/ml (Koletzko and Harnack, 2007).

Tab. 2: Anzahl der Wachstumshormonprofile in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten mit Wachstumshormonmangel unterteilt nach Altersgruppe, Geschlecht und Jahreszeit

Altersgruppe	Alter in Jahren	männlich		weiblich		n
		Okt-Mär	Apr-Sep	Okt-Mär	Apr-Sep	
1	3-10	11	8	5	9	33
2	11 - 15	11	8	6	11	36
3	16 - 23	6	14	4	2	26

In Gruppe 3 (Tab. 3, Anlage, Anhang 3, Tabelle 30) wurden 75 Patienten aufgenommen. Diese fielen durch eine verminderte Körperhöhe (kleiner 3. Perzentile) ohne den Nachweis eines GH- Mangels auf. Alle Patienten zeigten in mindestens einem Stimulationstest GH-Konzentrationen >10ng/ml.

Tab. 3: Anzahl der Wachstumshormonprofile in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten ohne Wachstumshormonmangel unterteilt nach Altersgruppe, Geschlecht und Jahreszeit

Altersgruppe	Alter in Jahren	männlich		weiblich		n
		Okt-Mär	Apr-Sep	Okt-Mär	Apr-Sep	
1	3-10	9	10	5	3	27
2	11 - 15	11	10	6	10	37
3	16 - 23	5	5	0	1	11

4.1.3. Gewinnung des Probenmaterials

In der Zeit von 20:00 bis 08:00 Uhr erfolgte eine kontinuierliche Blutprobengewinnung nach einer von Albertsson- Wikland entwickelten Methode (Albertsson- Wikland and Rosberg, 1988, 1992, 1993).

Das Einbringen einer Venenverweilkanüle in eine Armvene erfolgte ca. 10- 12 Stunden vor dem Beginn des Nachtprofils, um die Flexülenanlage unmittelbar vor der Untersuchung als zusätzlichen Stress zu eliminieren. Zu Beginn des Nachtprofils wurde dann die Spitze des heparinisierten Kathetersystems (Con Flo TM, Firma Carmedea, Schweden) in der Kanüle platziert. Das patientenentfernte Ende des 100 cm langen Kathetersystems, das mit einer Stahlkanüle zum Anschluss an ein Vakuumröhrchen versehen war, wurde an eine Pumpe (Firma Swemed, Schweden) angeschlossen. In den oben erwähnten 12 Stunden wurden im Abstand von 30 min. die zur Blutentnahme verwendeten heparinisierten Vakuumröhrchen mit 2ml Blut gefüllt und gewechselt. Daraus ergaben sich pro Patient insgesamt 24 Blutproben. Das gewonnene Material wurde anschließend im Labor bei 4000 U/min für die Dauer von 10 Minuten bei 10- 12°C in einer Kühlzentrifuge LC-IK Desaspeed aufbereitet. (Zentrifuge-LC-1K, DESAGA, Heidelberg). Das abpipettierte Plasma wurde bei -20°C eingefroren, und innerhalb von vier Wochen die Hormonanalyse durchgeführt.

4.2. Methoden

Die Konzentrationsbestimmung von Wachstumshormon, Dehydroepiandrosteron und Melatonin erfolgte im Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie e.V. Erfurt (fzmb). Die Analysen aller Proben eines Patienten bzw. Gesunden erfolgten stets in der gleichen Serie und wurden mittels Plattenreader in Kombination mit einem Computerprogramm ausgewertet.

4.2.1. Methode zur Bestimmung von Dehydroepiandrosteron im Heparinplasma

Die DHEA- Bestimmung erfolgte mittels Enzymimmunoassay (EIA) nach Pipettieranleitung des Herstellers (Firmenschrift 1). Dabei wurde das Test-Kit ACTIVE TM- DHEA- Ezymimmunoassay (Katalog-Nr. DSL- 10- 9000) der Firma Diagnostic Systems Laboratories, Inc., USA verwendet (Firmenschrift 1). Das Grundprinzip dieses Verfahrens beruht auf markierten und nichtmarkierten Antigenen, welche um eine konstante Anzahl von Antikörper-Bindungsstellen konkurrieren. Die an den Antikörper gebundene Menge des enzymmarkierten Antigens ist umgekehrt proportional zur Konzentration des vorhandenen unmarkierten

Analys. Durch folgendes Dekantieren und Waschen werden die ungebunden Reagenzien entfernt. Die untere Nachweisgrenze, definiert als Sensitivität, beträgt nach Herstellerangabe 0,1 ng/ml. Kreuzreaktionen des DHEA- Antiserums mit strukturverwandten Stoffen wurden vom Hersteller geprüft und sind in Tabelle 4 aufgeführt. Anhand des arithmetischen Mittelwertes von neun Replikaten von drei Humanserumproben wurde die Intra- Assay- Präzision am selben Tag in drei separaten Testdurchläufen mit drei Serumproben ermittelt.

Tab. 4: Spezifität des Dehydroepiandrosteron- EIA nach Angaben des Herstellers (Firmenanschrift 1)

Substanz	Kreuzreaktivität (%)
DHEA	100
5 α - Androsten- 3 β , 17 β -stiol	3,70
Isoandrosteron	0,28
Androstendion	0,27
DHEA- S	< 0,1
5 α - Androsten- 3, 17, dion	< 0,1
11- Deoxycortisol	< 0,1
Progesteron	< 0,1
Androsteron	< 0,1
Dexamethason	< 0,1
Testosteron	< 0,1
5 α - Androstan- 3 β , 17 β - diol	< 0,1
5 β - Androstan- 3 α , 17 β - diol	< 0,1
Aldosteron	< 0,1
Koritkosteron	< 0,1
Danazol	< 0,1
Estron	< 0,1
Prednison	< 0,1
α - Androstan- 3 α , 17 β - dial	< 0,1
Glucoronide	< 0,1
17 β - Estradiol	< 0,1

4.2.2. Methode zur Bestimmung von Melatonin im Heparinplasma

Die Bestimmung von Melatonin im Plasma erfolgte unter Verwendung des Melatonin Direkt-RIA (BA 3300) der Firma- Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG, Nordhorn und wurde nach den Angaben des Herstellers laut Arbeitsanleitung 2 ausgeführt (Firmenschrift 2). Grundprinzip des Radioimmunoassays ist die kompetitive Anbindung von nicht markierten Antigenen der Proben und konkurrierendem ^{125}I - markiertem Antigen an einer festgelegten Anzahl von Antikörperbindungsstellen. Hierbei werden nach enzymatischem Abbau von Albumin Antigen, radioaktives Antigen und spezifisches Antiserum gemischt und inkubiert. Die radioaktiv markierten Antigene werden von unmarkierten Antigenen von den Bindungsstellen verdrängt. Es folgt die Fällung der Antigen- Antikörper- Komplexe mit einem zweiten Antikörper, woraufhin das Präzipitat zentrifugiert und die Bestandteile getrennt werden. Die Aktivität des Sediments wird nach Entfernung des Überstandes in einem Gamma- Counter gemessen (Firmenschrift 2). Die Menge an radioaktiv gebundenem Antigen ist indirekt proportional zur Antigenkonzentration der Probe. Melatoninkonzentrationen unbekannter Proben können an einer Standardkurve abgelesen werden. Nach Angaben des Herstellers beträgt die Sensitivität des Tests für Melatonin 2 pg/ml (Firmenschrift 2).

Angaben zu einer möglichen Interferenz in diesem Assay mit strukturverwandten Substanzen, welche auf mögliche Kreuzreaktionen der ausgesuchten Komponenten mit dem Antiserum gegen Melatonin im Melatonin-RIA vom Hersteller geprüft wurden, sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tab. 5: Spezifität des Melatonin- RIA nach Angaben des Herstellers (Firmenschrift 2)

Substanz	Kreuzreaktivität (%)
Melatonin	100
N-Acetylserotonin	0,8
5-Methoxytryptophol	0,7
5-Methoxytryptamin	0,08
6-Methoxytryptamin	< 0.01
5-Methoxyindol-3-Essigsäure	< 0.01
Serotonin	< 0.01
DL-Tryptophan	< 0.01
DL-5-Methoxytryptophan	< 0.01
5-Hydroxy-L-Tryptophan	< 0.01

4.2.3. Methode zur Bestimmung von Wachstumshormon im Heparinplasma

Die Bestimmung des Wachstumshormons (GH, Somatotropin) im Plasma erfolgte mit dem ACTIVE® Human Growth Hormone ELISA (Enzyme- Linked Immunosorbent Assay) der Firma Diagnostic Systems Laboratories, Inc., USA (Firmenschrift 3).

Hierbei handelt es sich um einen enzymatisch verstärkten „two- step“- Immunoassay nach der Sandwich- Methode zur direkten quantitativen Bestimmung von humanem Wachstumshormon in menschlichem Plasma. Die Durchführung erfolgte nach den Angaben des Herstellers (Firmenschrift 3). Die Kalibrierung des GH- ELISA erfolgte gegen die Internationale Referenzpräparation WHO 80/505 für menschliches Wachstumshormon.

Zunächst werden bei diesem Assay Standards, Kontrollen und Plasmaproben in Mikrotitervertiefungen inkubiert. Diese sind mit Anti- Somatotropin- Capture- Antikörpern beschichtet. Nach Waschung werden die Vertiefungen mit einem anderen Anti- Somatotropin- Detektions- Antikörper behandelt, der mit dem Enzym Meerrettichperoxidase (HRP) markiert ist. Nach zweiter Inkubation und Waschung werden die Vertiefungen mit dem Substrat Tetramethylbenzidin (TMB) inkubiert. Nach einer definierten Zeit wird eine saure Stopp- Lösung zugegeben und der Grad der enzymatischen Umsetzung des Substrats durch Zweiwellenlängen- Absorptionsmessung bei 450 und 620 nm bestimmt. Die gemessene Absorption ist direkt proportional zur Konzentration des vorhandenen Wachstumshormons. Anhand einer Reihe von Somatotropin- Standards wird eine Standardkurve erstellt, wobei die Absorptionen gegen die Wachstumshormonkonzentration aufgetragen werden, so dass sich daraus die Somatotropinkonzentration der Proben errechnen lassen.

Die Sensitivität, definiert als niedrigste vom Nullstandard abweichende GH- Konzentration im Plasma, liegt nach Angaben des Herstellers bei 0,03 ng/ml. Die Angaben der Herstellerfirma zur Spezifität sind Tabelle 6 zu entnehmen. Durch Seren bzw. Plasmen mit unterschiedlichen Konzentrationen in derselben Testserie (Intra- Assay) oder in verschiedenen Serien (Inter- Assay) wurde die Präzision der Methode ermittelt.

Tab. 6: Spezifität des hGH- Elisa nach Angaben des Herstellers (Firmenschrift 3)

Substanz	Zugegebene Konzentration	Gemessener Wert
hCG	100 ng/ml	<0,3 ng/ml
	10 000 ng/ml	<0,3 ng/ml
LH	1000 ng/ml	<0,3 ng/ml
	10 000 ng/ml	<0,3 ng/ml
Prolaktin	100 µg/l	<0,3 ng/ml
	1000 µg/l	<0,3 ng/ml
	10 000 µg/l	<0,3 ng/ml
TSH	100 IU/l	<0,3 ng/ml
FSH	200 IU/l	<0,3 ng/ml

4.2.4. Analyse der Hormonprofile mittels PULSAR- Programm

Unter Nutzung des Computerprogramms PULSAR nach Merriam und Wachter Version 2,0, bearbeitet von Rosberg, Gothenburg, Schweden (1992), wurden die pulsatilen Anstiege in den Hormondatenreihen analysiert (Merriam and Wachter, 1982). Signifikante Sekretionsperioden, Pulse und Peaks, wurden ermittelt, in dem die Hormonkonzentration mit dem Vielfachen der Standardabweichung des Assays verglichen wurde.

Folgende für die vorliegende Arbeit relevante Parameter wurden ermittelt:

- Fläche über der Nulllinie als Ausdruck der Gesamthormonsekretion (AUC/12h= area under curve)
- mittlere und maximale Konzentration

Die Hormonkonzentration wurde anhand von Peakhöhe und Peakdauer nach Glättung der Grundlinie ermittelt. Zur Peakidentifikation dienen die 'G'-Werte nach Merriam und Wachter. Die Hormonkonzentrationen mussten das 4,4-(G1), 2,6-(G2), 1,92-(G3), 1,46-(G4) und das 1,13- fache (G5) der Standardabweichung über der Glättungslinie liegen, um als Peak erkannt zu werden (Abb. 9).

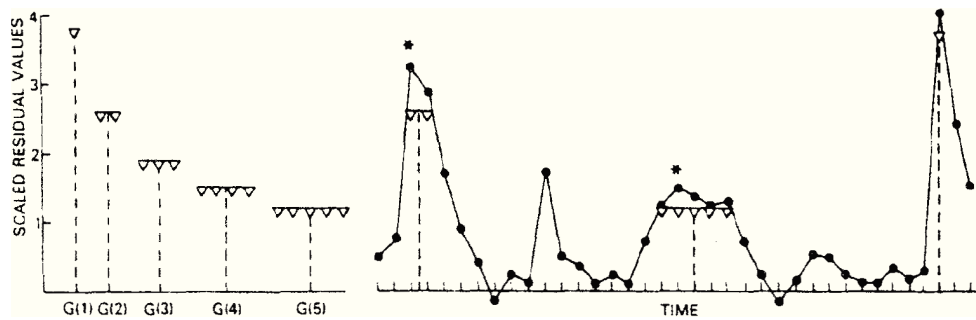


Abb. 9: Schematische Darstellung der Peakidentifikation mit Hilfe der 'G'-Werte (Merriam and Wachter, 1982)

4.2.5. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Grunddaten wurden mit dem Programm „SPSS 16.0 für Windows®“ (Statistical Package for the Social Sciences) ausgewertet.

Die Referenzprüfung der Gruppen- Normalverteilung erfolgte mit dem KOLMOGOROV-SMIRNOV- Test (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha < 0,05$). Bei teilweise nur sehr kleinen Gesunden- und Patientenzahlen ($n=1$ bis 4) erfolgte keine Prüfung auf eine eventuell vorliegende Normalverteilung. Da keine Normalverteilungen nach GAUSS vorlagen, wurden die Medianwerte, die 5. und 95. Perzentile sowie Maximal- und Minimalwerte berechnet (Weber, 1986).

Mit dem U- Test nach MANN und WHITNEY erfolgte die Signifikanzprüfung der Wachstumshormon-, Melatonin- und DHEA- Konzentrationen im Plasma zwischen den beiden Zeiträumen Oktober bis März und April bis September ($\alpha < 0,05$) (Sachs, 1992). Dies ist ein nichtparametrischer Test für zwei unabhängige Stichproben.

5. Ergebnisse

Bei 218 Kontrollen und Patienten im Alter von 3 bis 23 Jahren erfolgte in der Zeit von 20:00 bis 08:00 Uhr im Abstand von 30 Minuten die Entnahme von Blut zur Bestimmung von Wachstumshormon (GH), Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Melatonin im Plasma. Mit Hilfe der oben beschriebenen Methoden wurden die Hormonkonzentrationen in den Plasmaproben im Laboratorium des Forschungszentrums für Medizintechnik und Biotechnologie e.V. Erfurt (fzmb) bestimmt.

Die jeweils 24 gemessenen Werte von GH, DHEA und Melatonin der einzelnen Kontrollen und Patienten befinden sich im Anhang in der Anlagen 4 Tabelle 31 bis 33.

5.1. Wachstumshormon

Bei 197 Kindern und Jugendlichen wurde das Wachstumshormon im Heparinplasma bestimmt. Dabei handelte es sich um 29 Kontrollen, 93 kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel und 75 kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel.

5.1.1. Kontrollgruppe

Die Gruppe der Kontrollen wurde aus Kindern, Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen im Alter von 12 bis 22 Jahre gebildet. Die Tabelle 7a und 7b zeigt die arithmetischen Mittelwerte des Wachstumshormons der aus 24 Messwerten bestehenden Einzelprofile und die Area under the curve der 29 Gesunden.

Die mittlere Konzentration der nächtlichen Spontansekretion von Wachstumshormon schwankte bei beiden Geschlechtern zwischen 1,37 ng/ml und 18,7 ng/ml (Tab. 7a und 7b).

Tab. 7a: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) der Gruppe 1 (Kontrollen, n=15) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	GH	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S147	w	20.02.1992	12	Okt 2004	7,80	40,5
S35	w	20.11.1985	13	Okt 1999	2,78	32,9
S97	w	27.08.1987	14	Dez 2001	3,21	37,7
S47	w	22.05.1984	15	Mrz 2000	2,86	34,8
S65	w	11.07.1985	15	Dez 2000	2,86	34,4
S67	m	07.03.1984	16	Jan 2001	1,94	20,7
S90	w	13.09.1985	16	Okt 2001	4,01	47,1
S95	w	17.08.1985	16	Nov 2001	5,65	63,7
S62	m	18.09.1983	17	Okt 2000	2,52	30,0
S94	m	29.08.1984	17	Nov 2001	3,67	42,3
S69	m	06.05.1983	17	Jan 2001	4,73	56,4
S96	w	19.08.1984	17	Dez 2001	3,68	42,7
S195	w	13.02.1990	17	Nov 2007	4,31	51,0
S68	m	14.07.1982	18	Jan 2001	6,45	79,0
S45	m	28.02.1979	21	Mrz 2000	18,7	233

Tab. 7b: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) der Gruppe 1 (Kontrollen, n=14) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September

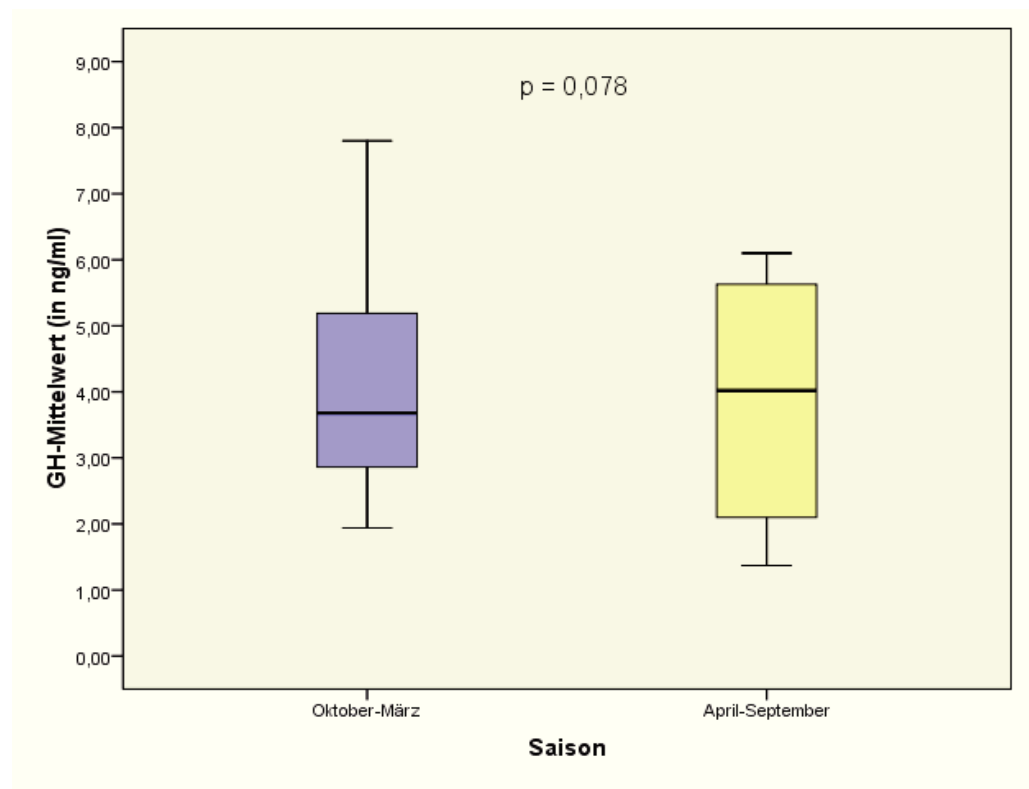
Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	GH	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S26	m	25.04.1985	14	Jul 1999	5,63	65,8
S86	w	19.01.1987	14	Aug 2001	4,63	53,1
S57	w	17.07.1985	15	Sep 2000	1,79	22,1
S58	w	19.06.1985	15	Sep 2000	2,80	34,2
S78	w	02.07.1985	15	Apr 2001	2,10	25,4
S189	w	30.10.1991	15	Mai 2007	5,35	62,3
S83	m	04.10.1985	16	Aug 2001	1,37	18,6
S85	m	14.01.1985	16	Aug 2001	3,41	41,6
S51	m	21.07.1981	17	Jul 2000	6,10	73,3
S56	m	09.06.1983	17	Sep 2000	3,40	40,0
S106	m	16.12.1984	17	Apr 2002	5,74	68,9
S88	w	13.07.1984	17	Aug 2001	6,01	75,0
S222	w	30.10.1991	17	Mai 2009	5,44	60,1
S84	m	16.09.1982	18	Aug 2001	2,00	26,2

Im lichtärmeren Zeitraum Oktober bis März war der Median der arithmetischen Mittelwerte in der Gesamtgruppe mit 3,68 ng/ml niedriger als im April bis September mit 4,02 ng/ml ($p=0,078$). Bei den weiblichen Gesunden konnte die gleiche Tendenz gezeigt werden (3,68 ng/ml vs. 4,63 ng/ml). Hingegen war bei den männlichen Kontrollen der Medianwert im lichtärmeren Zeitraum mit 4,20 ng/ml höher als im lichtärmeren Zeitraum mit 3,41 ng/ml. In den einzelnen Altersgruppen zeigten sich gleiche Tendenzen (Tab. 8). Eine Aussage über Signifikanzen konnte bei der niedrigen Anzahl an Kontrollen nicht getroffen werden.

Tab. 8: Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Wachstumshormonkonzentrationen (ng/ml) in der Kontrollgruppe

		männlich		weiblich		alle	
Alter		Okt.-März	April-Sept.	Okt.-März	April-Sept.	Okt.-März	April-Sept.
11-15 J.	Median		5,63	2,86	2,80	2,86	3,72
	n	0	1	5	5	5	6
16-22 J.	Median	4,20	3,41	4,16	5,73	4,16	4,43
	n	6	6	4	2	10	8
alle	Median	4,20	3,41	3,68	4,63	p=0,078	
	n	6	7	9	7	15	14

Die Boxplotdiagramme aus Abbildung 10 zeigen, dass der Median in den Wintermonaten im Vergleich zu den Sommermonaten kleiner ist und die arithmetischen GH- Mittelwerte in den Wintermonaten im oberen Bereich deutlich mehr streuen. Dieses Ergebnis kann nur deskriptiv betrachtet werden. Für eine Signifikanztestung sind die Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen zu gering. Ein Extremwert (S45) im Oktober bis März befindet sich mit 18,7 ng/ml im oberen Konzentrationsbereich. Dieser ist im Boxplotdiagramm nicht dargestellt.

**Abb. 10:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen GH- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Kontrollgruppe

5.1.2. Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel

In den Tabellen 9a und 9b sind die arithmetischen Mittelwerte des Wachstumshormons der aus 24 Messwerten bestehenden Einzelprofile und die Area under the curve der 93 Patienten mit Wachstumshormonmangel dargestellt. Bei drei weiteren Patienten dieser Gruppe konnte das Wachstumshormon aus technischen Gründen nicht bestimmt werden.

Die mittleren Wachstumshormonkonzentrationen lagen in dieser Gruppe zwischen $<0,03$ ng/ml und 4,08 ng/ml (Tab. 9a und 9b).

Tab. 9a: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=43) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	GH	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S155	m	24.07.2000	4	Feb 2005	1,19	5,55
S172	m	06.03.2001	4	Feb 2006	1,65	19,4
S232	m	02.03.2005	4	Nov 2009	1,67	16,5
S76	w	08.04.1995	5	Feb 2001	2,70	32,2
S187	m	21.07.2000	6	Mrz 2007	1,87	21,9
S233	m	11.04.2003	6	Nov 2009	2,81	13,0
S234	m	06.11.2003	6	Dez 2009	0,78	13,7
S173	m	05.12.1998	7	Feb 2006	2,52	29,0
S215	w	22.06.2001	7	Nov 2008	0,62	7,56
S218	w	14.05.2001	7	Dez 2008	2,24	26,9
S146	m	10.02.1996	8	Okt 2004	0,68	8,01
S36	m	25.11.1989	9	Okt 1999	0,56	6,39
S171	m	14.08.1996	9	Jan 2006	1,04	11,8
S175	m	24.07.1996	9	Mrz 2006	2,29	20,5
S183	w	16.10.1997	9	Mrz 2007	0,76	6,11
S43	w	02.02.1990	10	Mrz 2000	0,69	7,33
S100	m	21.02.1991	11	Feb 2002	1,45	16,6
S101	m	28.03.1990	11	Feb 2002	2,65	30,4
S117	m	23.02.1991	11	Jan 2003	1,72	20,6
S219	m	25.05.1997	11	Feb 2009	0,78	9,08
S221	m	07.03.1997	11	Feb 2009	1,74	19,9
S116	w	30.10.1991	11	Nov 2002	1,51	16,4
S213	w	16.10.1997	11	Okt 2008	0,18	2,15
S231	w	18.03.1998	11	Nov 2009	1,48	14,4
S93	m	11.01.1989	12	Okt 2001	2,25	27,0
S186	m	18.08.1994	12	Mrz 2007	1,99	22,5
S184	w	30.05.1994	12	Mrz 2007	1,09	12,3
S71	m	19.01.1988	13	Feb 2001	0,70	8,29
S212	m	22.01.1995	13	Okt 2008	1,68	17,8
S133	m	13.05.1989	14	Nov 2003	2,78	32,8
S74	w	09.09.1986	14	Feb 2001	2,89	33,7
S145	w	02.02.1990	14	Okt 2004	0,07	0,75
S174	m	14.12.1990	15	Feb 2006	2,59	30,7

Fortsetzung Tabelle 9a:

S103	m	17.02.1986	16	Mrz 2002	2,52	30,1
S118	m	21.04.1986	16	Jan 2003	1,08	12,8
S139	m	19.01.1988	16	Mrz 2004	1,39	14,4
S104	w	04.01.1986	16	Mrz 2002	4,08	47,2
S92	m	25.08.1984	17	Okt 2001	1,63	19,3
S98	w	17.05.1984	17	Dez 2001	0,37	4,10
S202	w	17.09.1990	17	Feb 2008	2,75	31,8
S64	m	12.03.1982	18	Okt 2000	1,61	18,7
S197	m	16.05.1989	18	Okt 2007	2,42	23,6
S170	w	19.01.1987	19	Jan 2006	2,21	27,4

Tab. 9b: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=50) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	GH	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S229	m	24.09.2003	5	Sep 2009	2,59	30,9
S210	w	17.05.2003	5	Sep 2008	1,64	19,8
S211	w	04.05.2003	5	Sep 2008	2,78	32,5
S125	w	16.09.1997	6	Sep 2003	2,38	28,2
S159	m	23.05.1998	7	Mai 2005	1,77	21,3
S190	m	30.09.1990	7	Mai 2007	2,18	23,7
S119	w	11.12.1995	7	Apr 2003	2,43	28,5
S128	w	23.01.1996	7	Sep 2003	1,71	19,4
S230	m	08.03.2001	8	Sep 2009	2,04	24,4
S204	w	19.05.1999	8	Apr 2008	1,65	19,7
S178	m	02.02.1997	9	Jun 2006	2,32	26,2
S55	w	22.10.1990	9	Aug 2000	1,57	17,7
S87	w	20.02.1992	9	Aug 2001	1,36	12,4
S06	m	10.07.1988	10	Mai 1999	2,04	18,3
S52	m	04.07.1990	10	Aug 2000	0,98	11,9
S203	w	16.10.1997	10	Apr 2008	0,22	2,78
S205	m	24.07.1996	11	Jun 2008	2,23	26,6
S34	w	26.12.1987	11	Sep 1999	0,95	11,0
S109	w	30.04.1991	11	Apr 2002	2,21	25,4
S131	m	21.02.1991	12	Sep 2003	1,70	20,0
S09	w	09.09.1986	12	Mai 1999	1,64	15,8
S81	m	30.06.1987	13	Apr 2001	2,73	32,3
S105	m	29.06.1988	13	Apr 2002	1,13	13,1
S132	w	13.02.1990	13	Sep 2003	2,41	29,0
S142	w	17.01.1991	13	Jun 2004	1,90	47,5
S226	w	05.05.1995	13	Jul 2009	1,44	17,3
S03	m	04.08.1984	14	Apr 1999	1,98	19,4
S08	m	07.01.1985	14	Mai 1999	3,19	30,0
S31	m	30.08.1985	14	Aug 1999	1,48	17,6
S32	w	27.11.1984	14	Aug 1999	1,63	19,1
S49	w	17.07.1985	14	Apr 2000	1,65	18,5
S130	w	11.11.1988	14	Sep 2003	1,87	21,4
S156	w	26.03.1991	14	Mai 2005	2,93	32,1
S160	w	17.09.1990	14	Mai 2005	1,64	19,4
S143	m	22.02.1989	15	Jun 2004	1,78	21,2

Fortsetzung Tabelle 9b:

S127	w	19.01.1987	16	Sep 2003	1,88	21,4
S107	m	30.10.1984	17	Apr 2002	2,36	28,2
S191	m	25.11.1989	17	Jun 2007	0,03	n.b.
S193	m	13.03.1990	17	Jul 2007	1,28	15,5
S129	m	07.07.1985	18	Sep 2003	0,03	0,35
S161	m	30.06.1987	18	Jun 2005	2,25	26,9
S164	m	27.07.1987	18	Jul 2005	2,64	30,5
S227	m	21.02.1991	18	Jul 2009	2,55	30,3
S121	m	23.09.1983	19	Apr 2003	1,31	15,8
S168	m	17.02.1986	19	Aug 2005	2,18	25,7
S225	m	13.03.1990	19	Jul 2009	1,82	22,0
S82	w	30.05.1981	20	Jul 2001	2,10	15,22
S157	m	17.05.1984	21	Mai 2005	0,96	11,4
S192	m	17.02.1986	21	Jun 2007	2,33	28,0
S228	m	10.04.1986	23	Aug 2009	0,91	11,1

In der Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel zeigten sich in beiden Untersuchungszeiträumen ähnlich niedrige Werte (Oktober- März: 1,65 ng/ml vs. April- September: 1,85 ng/ml, $p=0,607$), wobei auch in dieser Gruppe im lichtstärkeren Zeitraum gering höhere Werte bestimmt wurden im Vergleich zur lichtärmeren Periode. Diese Tendenz zeigte sich sowohl bei den männlichen (1,68 ng/ml vs. 2,01 ng/ml), als auch bei den weiblichen Patienten (1,48 ng/ml vs. 1,68 ng/ml) (Tab. 10).

Tab. 10: Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Wachstumshormonkonzentrationen (ng/ml) in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten mit GH- Mangel

		männlich		weiblich		alle	
Alter		Okt.-März	April-Sept.	Okt.-März	April-Sept.	Okt.-März	April-Sept.
4-10 J.	Median n	1,65	2,04	0,76	1,65	1,42	1,90
		11	7	5	9	16	16
11-15 J.	Median n	1,74	1,88	1,29	1,65	1,68	1,78
		11	8	6	11	17	19
16-22 J.	Median n	1,62	1,82	2,48	1,99	1,92	1,88
		6	13	4	2	10	15
alle	Median n	1,68	2,01	1,48	1,68	p=0,607	
		28	28	15	22	1,65	1,85
						43	50

Die Boxplotdiagramme in Abbildung 11 bestätigen noch einmal, dass die Mediane beider Gruppen kaum differieren. Sowohl im Zeitraum Oktober bis März als auch von April bis September streuen die arithmetischen GH- Mittelwerte oberhalb des 75%-Perzentils und unterhalb des 25%-Perzentils deutlich. Insgesamt ist die Streubreite der arithmetischen GH- Mittelwerte in den Wintermonaten aber deutlich größer als im Vergleich zu den Werten der Sommermonate. Ausreißer gibt es nur im unteren Bereich in den Monaten April bis September.

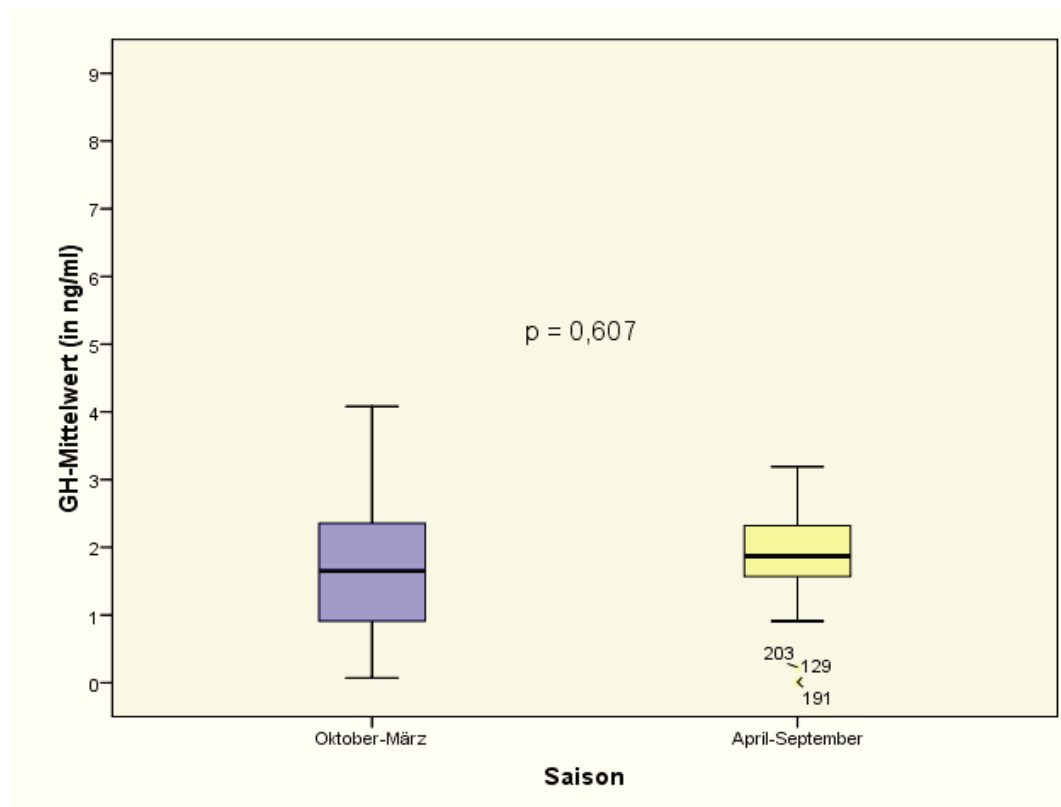


Abb. 11: Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen GH- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel

5.1.3. Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel

Die arithmetischen Mittelwerte des Wachstumshormons der aus 24 Messwerten bestehenden Einzelprofile und die Area under the curve der 75 Patienten ohne Wachstumshormonmangel sind in der Tabelle 11a und 11b zusammengefasst.

In dieser Gruppe konnten mittlere Wachstumshormonkonzentrationen zwischen 2,04 ng/ml und 10,6 ng/ml gemessen werden. Hierbei fanden sich der niedrigste Wert bei dem Patient mit der Patientenummer S114 und der höchste Wert bei dem Patient mit der Patientenummer S60.

Tab. 11a: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=36) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	GH	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S46	m	06.03.1996	4	Mrz 2000	5,36	63,3
S44	w	23.01.1996	4	Mrz 2000	3,40	36,3
S134	w	27.02.1998	5	Jan 2004	4,59	53,7
S194	m	25.06.2001	6	Nov 2007	3,52	39,0
S150	m	30.03.1997	7	Nov 2004	2,88	33,2
S220	m	10.01.2001	8	Feb 2009	3,74	43,8
S138	w	11.12.1995	8	Mrz 2004	3,31	39,4
S216	w	27.02.2000	8	Nov 2008	3,74	44,6
S154	m	15.07.1995	9	Feb 2005	3,94	45,1
S181	m	10.01.1998	9	Jan 2007	2,94	35,1
S214	w	23.09.1999	9	Okt 2008	3,56	40,2
S73	m	28.11.1990	10	Feb 2001	3,90	31,9
S89	m	20.12.1990	10	Okt 2001	2,89	31,7
S217	m	14.09.1998	10	Dez 2008	4,38	50,2
S38	m	25.04.1988	11	Okt 1999	5,40	60,3
S40	m	05.01.1988	11	Dez 1999	6,40	75,5
S77	m	17.12.1989	11	Feb 2001	2,93	34,9
S115	m	20.05.1991	11	Nov 2002	3,22	38,3
S136	w	19.12.1992	11	Jan 2004	3,07	35,6
S180	w	15.05.1995	11	Jan 2007	5,44	65,0
S75	m	06.08.1988	12	Feb 2001	5,10	60,0
S114	m	17.08.1990	12	Nov 2002	2,04	23,3
S185	m	14.11.1994	12	Mrz 2007	2,90	31,1
S37	m	19.06.1986	13	Okt 1999	7,35	86,4
S137	m	10.06.1990	13	Mrz 2004	3,44	41,2
S135	w	09.06.1990	13	Jan 2004	6,26	71,0
S149	w	17.04.1991	13	Nov 2004	4,12	48,9
S153	m	20.12.1990	14	Feb 2005	5,47	63,8
S41	w	07.08.1985	14	Dez 1999	4,70	55,1
S102	w	17.12.1987	14	Feb 2002	5,17	61,9
S151	m	16.05.1989	15	Nov 2004	4,05	36,7
S91	m	17.10.1985	16	Okt 2001	2,41	28,7
S148	m	04.07.1988	16	Nov 2004	5,61	67,2
S201	m	19.07.1991	16	Nov 2007	4,74	44,5
S196	m	10.06.1990	17	Okt 2007	6,09	72,8
S169	m	17.10.1985	20	Nov 2005	3,24	37,8

Tab. 11b: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=39) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September

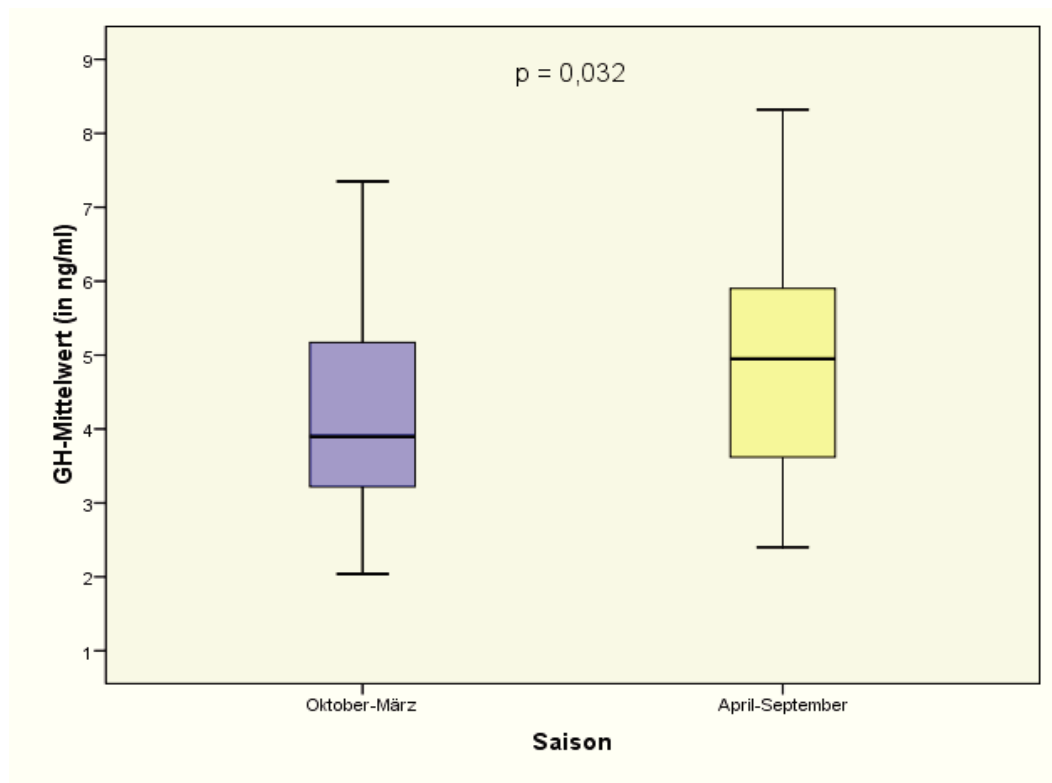
Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	GH	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S208	w	09.03.2004	4	Jul 08	5,13	58,6
S80	m	09.08.1994	6	Apr 2001	4,00	47,4
S111	m	06.03.1996	6	Jul 2002	3,41	39,6
S07	w	20.02.1992	7	Mai 1999	3,85	37,1
S24	m	20.12.1990	8	Jun 1999	2,72	31,7
S27	m	03.06.1991	8	Jul 1999	6,40	71,5
S165	m	05.03.1997	8	Jul 2005	5,75	66,8
S02	m	13.03.1990	9	Apr 1999	3,19	31,7
S04	m	17.12.1989	9	Apr 1999	5,95	58,9
S33	m	05.10.1989	9	Sep 1999	3,74	44,6
S206	m	14.04.1998	10	Jul 2008	3,14	32,7
S209	m	26.10.1997	10	Sep 2008	4,45	51,1
S01	w	10.11.1988	10	Apr 1999	6,56	63,3
S30	m	21.05.1988	11	Aug 1999	5,05	60,4
S124	w	17.11.1991	11	Jul 2003	3,62	43,0
S61	m	08.09.1988	12	Sep 2000	5,00	60,1
S167	m	22.05.1993	12	Aug 2005	4,32	41,5
S224	m	05.03.1997	12	Mai 2009	3,17	31,5
S54	w	01.07.1988	12	Aug 2000	5,70	68,1
S59	w	12.12.1987	12	Sep 2000	5,90	65,9
S141	w	02.11.1991	12	Jun 2004	4,36	49,3
S223	w	07.12.1996	12	Mai 2009	3,54	39,4
S13	m	25.08.1985	13	Mai 1999	2,40	30,1
S21	m	17.10.1985	13	Mai 1999	5,72	56,9
S53	w	27.11.1986	13	Aug 2000	6,20	73,8
S60	w	18.10.1986	13	Sep 2000	10,6	126
S108	w	04.04.1989	13	Apr 2002	4,63	54,8
S28	m	14.01.1985	14	Jul 1999	5,34	60,8
S122	m	04.07.1988	14	Mai 2003	3,58	40,9
S179	m	22.06.1992	14	Jun 2006	3,68	40,4
S144	w	07.12.1989	14	Jun 2004	4,66	55,9
S25	m	12.07.1983	15	Jul 1999	10,4	124
S177	w	07.08.1991	15	Mai 2006	8,32	82,9
S120	m	19.06.1986	16	Apr 2003	5,69	68,3
S166	m	19.11.1988	16	Jul 2005	2,92	34,9
S126	m	25.08.1985	18	Sep 2003	2,40	30,1
S162	m	24.06.1987	18	Jun 2005	4,90	56,4
S207	m	24.01.1990	18	Jul 2008	5,71	67,5
S123	w	09.03.1984	19	Jul 2003	7,32	83,8

In dieser Gruppe zeigte sich mit einem Median von 3,92 ng/ml ein signifikant niedrigerer Wert in der lichtärmeren Periode im Vergleich zum lichtstärkeren Zeitraum (Median: 4,66 ng/ml) ($p=0,032$). Dieser jahreszeitliche Unterschied wurde sowohl in allen Altersgruppen als auch bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung deutlich (Tab. 12).

Tab. 12: Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Wachstumshormonkonzentrationen (ng/ml) in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten ohne GH- Mangel

		männlich		weiblich		alle	
Alter		Okt.-März	April-Sept.	Okt.-März	April-Sept.	Okt.-März	April-Sept.
4-10 J.	Median	3,74	3,87	3,56	5,13	3,65	4,00
	n	9	10	5	3	14	13
11-15 J.	Median	4,05	4,66	4,94	5,18	4,70	4,83
	n	11	10	6	10	17	20
16-22 J.	Median	4,74	4,90		7,32	4,74	5,30
	n	5	5	0	1	5	6
alle	Median	3,90	4,32	4,12	5,42	p=0,032	
	n	25	25	11	14	36	39

Aus Abbildung 12 wird deutlich, dass sich die Mediane beider nach dem Abnahmezeitpunkt eingeteilten Gruppen deutlich unterscheiden, wobei sowohl die Sommer- als auch die Wintergruppe eine verhältnismäßig große Streuung aufweist. Ausreißerwerte gibt es lediglich im Zeitraum April bis September im oberen Wertebereich, welche im Boxplotdiagramm nicht dargestellt sind.

**Abb. 12:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen GH- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten ohne Wachstumshormonmangel

In Abbildung 13 sind die jahreszeitlichen Unterschiede der GH- Mediane in den einzelnen Gruppen noch einmal zusammengefasst dargestellt.

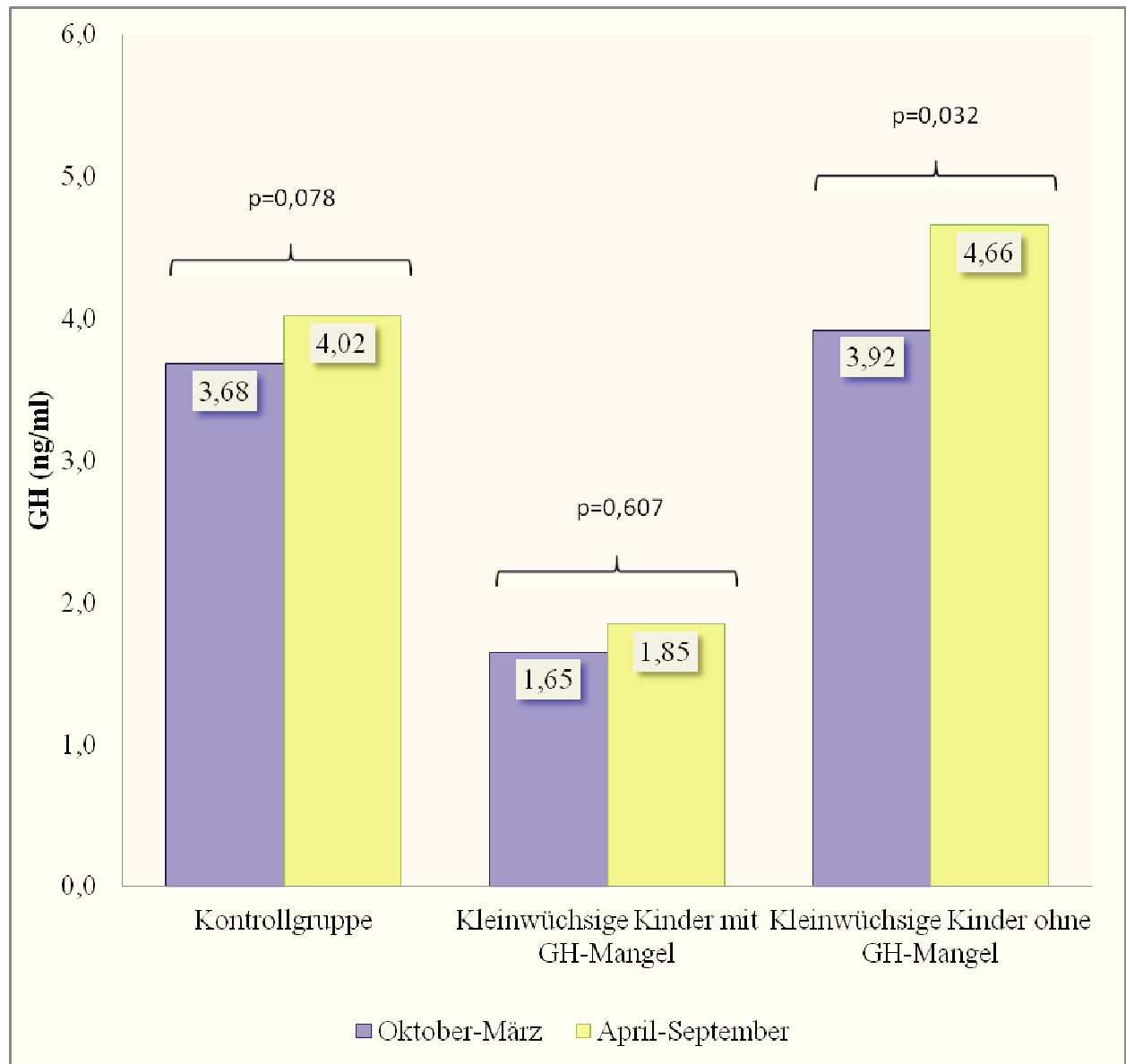


Abb. 13: Jahreszeitlicher Vergleich der GH- Mediane in der Kontrollgruppe sowie den Gruppen der Patienten mit und ohne Wachstumshormonmangel

Aus Tabelle 13 kann man die Schwankungsbereiche der arithmetischen GH- Mittelwerte um den Median in den einzelnen Gruppen entnehmen.

Tab. 13: GH- Mediane der arithmetischen Mittelwerte sowie deren Schwankungsbreiten für die Gruppen 1 bis 3 unterteilt in die Zeiträume Oktober bis März und April bis September

Gruppe	Saison	n	Median der MW mit Schwankungsbereichen (ng/ml)	p
1	Oktober-März	15	1,94 < 3,68 < 18,7	0,078
	April-September	14	1,37 < 4,02 < 6,10	
2	Oktober-März	43	0,07 < 1,65 < 4,08	0,607
	April-September	50	< 0,03 < 1,85 < 3,19	
3	Oktober-März	36	2,04 < 3,92 < 7,35	0,032
	April-September	39	2,40 < 4,66 < 10,6	

5.2. Dehydroepiandrosteron

Das Hormon DHEA wurde im Plasma von 186 Kindern und Jugendlichen bestimmt. Dabei gehören 26 der Kontrollgruppe, 91 der Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel und 69 der Gruppe der Patienten ohne Wachstumshormonmangel an.

Es zeigte sich in allen untersuchten Gruppen mit zunehmendem Alter eine signifikante Zunahme der DHEA- Konzentration.

5.2.1. Kontrollgruppe

In Tabelle 14a und 14b sind die arithmetischen Mittelwerte des DHEA der aus 24 Messwerten bestehenden Einzelprofile und die Area under the curve der 26 Kontrollen aufgelistet. Hier zeigt sich eine Schwankung der mittleren Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion von DHEA von 3,66 bis 18,8 ng/ml. Bei dem Jugendlichen mit der Patientenummer S51 wurde hierbei der niedrigste Wert und bei dem Jugendlichen mit der Patientenummer S67 der höchste Wert gemessen.

Tab. 14a: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 1 (Kontrollen, n=12) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	DHEA	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S147	w	20.02.1992	12	Okt 2004	8,56	47,7
S35	w	20.11.1985	13	Okt 1999	9,30	105
S97	w	27.08.1987	14	Dez 2001	9,93	113
S47	w	22.05.1984	15	Mrz 2000	8,81	102
S67	m	07.03.1984	16	Jan 2001	18,8	214
S95	w	17.08.1985	16	Nov 2001	10,8	123
S62	m	18.09.1983	17	Okt 2000	10,9	128
S94	m	29.08.1984	17	Nov 2001	18,1	209
S69	m	06.05.1983	17	Jan 2001	4,34	49,2
S96	w	19.08.1984	17	Dez 2001	6,66	76,3
S195	w	13.02.1990	17	Nov 2007	6,06	67,6
S68	m	14.07.1982	18	Jan 2001	15,2	171

Tab. 14b: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 1 (Kontrollen, n=14) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September

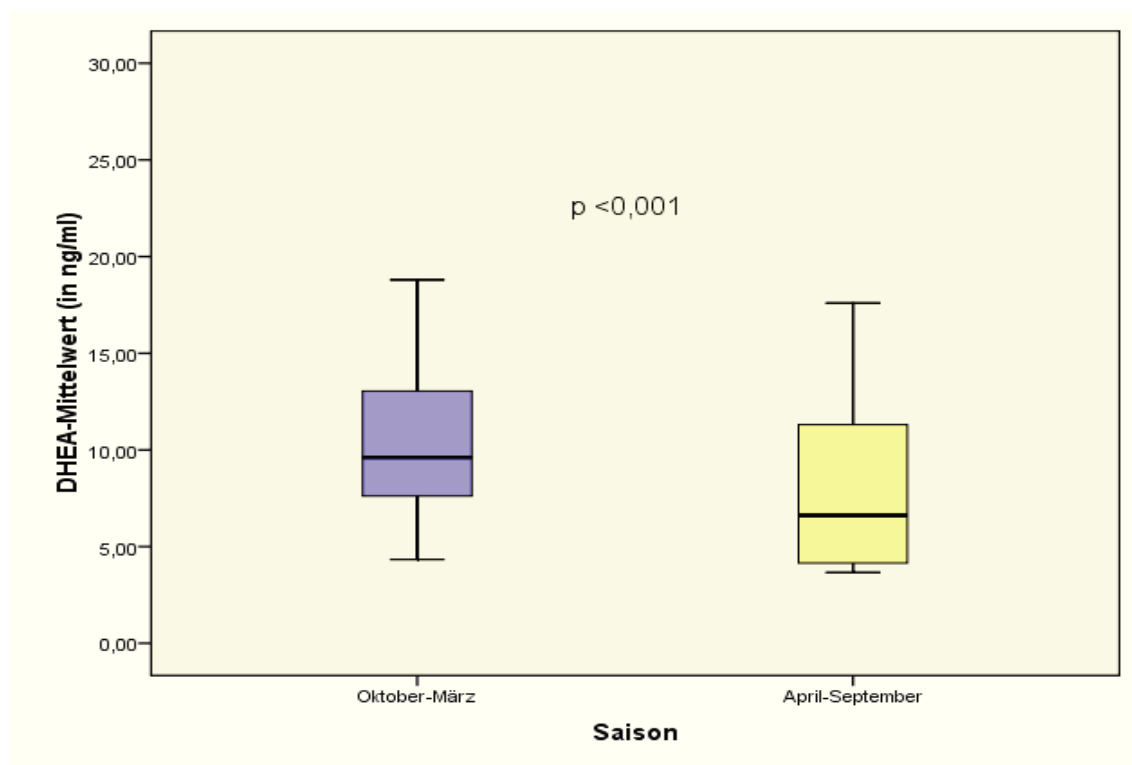
Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	DHEA	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S26	m	25.04.1985	14	Jul 1999	13,6	155
S86	w	19.01.1987	14	Aug 2001	6,86	78,3
S57	w	17.07.1985	15	Sep 2000	6,37	71,0
S58	w	19.06.1985	15	Sep 2000	4,36	50,4
S78	w	02.07.1985	15	Apr 2001	3,89	45,1
S189	w	30.10.1991	15	Mai 2007	4,02	46,1
S83	m	04.10.1985	16	Aug 2001	8,82	98,7
S51	m	21.07.1981	17	Jul 2000	3,66	42,0
S56	m	09.06.1983	17	Sep 2000	4,91	64,8
S106	m	16.12.1984	17	Apr 2002	17,6	204
S88	w	13.07.1984	17	Aug 2001	9,78	110
S222	w	30.10.1991	17	Mai 2009	4,15	48,1
S84	m	16.09.1982	18	Aug 2001	11,4	129
S10	m	15.04.1977	22	Mai 1999	11,3	105

Im Gegensatz zu den GH- Werten dieser Gruppe war der DHEA- Median im Zeitraum Oktober bis März mit 9,62 ng/ml signifikant höher als im Vergleich zum Zeitraum April bis September, in dem er 6,62 ng/ml betrug ($p < 0,001$). Sowohl in den verschiedenen Altersklassen als auch bei der getrennten Betrachtung der Geschlechter zeigte sich dieser deutliche jahreszeitliche Unterschied (Tab. 15).

Tab. 15: Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen DHEA- Konzentrationen (ng/ml) in der Kontrollgruppe

		männlich		weiblich		alle		
Alter		Okt.-März	April-Sept.	Okt.-März	April-Sept.	Okt.-März	April-Sept.	
11-15 J.	Median n	0	13,6 1	9,05 4	4,36 5	9,05 4	5,37 6	
16-22 J.	Median n	15,2 5	10,1 6	6,66 3	6,96 2	10,84 8	9,30 8	
alle	Median n	15,2 5	11,3 7	8,81 7	4,36 7	p<0,001 9,62 12		6,62 14

In Abbildung 14 ist noch einmal deutlich zu erkennen, dass sich die Medianwerte der beiden Zeiträume deutlich unterscheiden. Oberhalb des 75%- Perzentils besteht in beiden Gruppen eine starke Streuung, während in den Sommermonaten die Werte im unteren Wertebereich kaum streuen. Weiterhin gibt es keine Extremwerte.

**Abb. 14:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen DHEA- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Kontrollgruppe

5.2.2. Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel

Die mittleren Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion von DHEA der aus 24 Messwerten bestehenden Einzelprofile und die Area under the curve der 91 Patienten mit Wachstumshormonmangel lagen bei beiden Geschlechtern zwischen 0,12 ng/ml und 23,1 ng/ml bzw. 1,45 ng/ml x 12h und 308 ng/ml x 12h (Tab. 16a und 16b).

Tab. 16a: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=42) geordnet nach Alter, Geschlecht im Oktober bis März

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	DHEA	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S155	m	24.07.2000	4	Feb 2005	1,79	9,56
S172	m	06.03.2001	4	Feb 2006	0,36	4,20
S232	m	02.03.2005	4	Nov 2009	0,32	3,09
S76	w	08.04.1995	5	Feb 2001	0,19	2,11
S187	m	21.07.2000	6	Mrz 2007	3,14	35,9
S233	m	11.04.2003	6	Nov 2009	1,86	8,22
S234	m	06.11.2003	6	Dez 2009	1,33	10,8
S173	m	05.12.1998	7	Feb 2006	0,21	2,46
S215	w	22.06.2001	7	Nov 2008	0,68	7,70
S218	w	14.05.2001	7	Dez 2008	0,89	10,3
S146	m	10.02.1996	8	Okt 2004	5,11	59,0
S36	m	25.11.1989	9	Okt 1999	1,91	21,6
S171	m	14.08.1996	9	Jan 2006	1,42	16,0
S183	w	16.10.1997	9	Mrz 2007	1,05	8,49
S43	w	02.02.1990	10	Mrz 2000	0,13	1,45
S100	m	21.02.1991	11	Feb 2002	1,20	13,9
S101	m	28.03.1990	11	Feb 2002	2,90	33,3
S117	m	23.02.1991	11	Jan 2003	1,13	13,1
S219	m	25.05.1997	11	Feb 2009	5,26	61,0
S221	m	07.03.1997	11	Feb 2009	0,32	3,42
S116	w	30.10.1991	11	Nov 2002	3,66	40,9
S213	w	16.10.1997	11	Okt 2008	1,76	20,2
S231	w	18.03.1998	11	Nov 2009	7,75	71,9
S93	m	11.01.1989	12	Okt 2001	6,73	77,3
S186	m	18.08.1994	12	Mrz 2007	3,67	41,7
S184	w	30.05.1994	12	Mrz 2007	4,64	53,1
S71	m	19.01.1988	13	Feb 2001	1,58	18,4
S212	m	22.01.1995	13	Okt 2008	12,7	142
S133	m	13.05.1989	14	Nov 2003	5,76	65,1
S74	w	09.09.1986	14	Feb 2001	9,66	111
S145	w	02.02.1990	14	Okt 2004	0,53	6,04
S174	m	14.12.1990	15	Feb 2006	2,04	23,2
S103	m	17.02.1986	16	Mrz 2002	20,0	229
S118	m	21.04.1986	16	Jan 2003	13,3	148
S139	m	19.01.1988	16	Mrz 2004	14,1	140
S104	w	04.01.1986	16	Mrz 2002	19,2	222
S92	m	25.08.1984	17	Okt 2001	7,65	87,9
S98	w	17.05.1984	17	Dez 2001	4,30	49,2
S202	w	17.09.1990	17	Feb 2008	10,7	123
S64	m	12.03.1982	18	Okt 2000	13,9	157
S197	m	16.05.1989	18	Okt 2007	8,71	82,4
S170	w	19.01.1987	19	Jan 2006	16,1	179

Tab. 16b: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=49) geordnet nach Alter, Geschlecht im April bis September

Patienten- nummer	Geschlecht	Geburts- datum	Alter in Jahren	Blutentnahme- zeitpunkt	DHEA	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S11	m	28.06.1995	3	Mai 1999	5,03	43,6
S229	m	24.09.2003	5	Sep 2009	4,22	48,7
S210	w	17.05.2003	5	Sep 2008	0,50	5,72
S211	w	04.05.2003	5	Sep 2008	0,12	1,72
S125	w	16.09.1997	6	Sep 2003	0,16	2,09
S159	m	23.05.1998	7	Mai 2005	2,46	28,2
S190	m	30.09.1990	7	Mai 2007	0,14	1,82
S119	w	11.12.1995	7	Apr 2003	0,88	10,1
S128	w	23.01.1996	7	Sep 2003	1,81	20,8
S230	m	08.03.2001	8	Sep 2009	2,01	23,2
S204	w	19.05.1999	8	Apr 2008	0,14	1,96
S178	m	02.02.1997	9	Jun 2006	2,46	28,4
S55	w	22.10.1990	9	Aug 2000	2,05	22,6
S87	w	20.02.1992	9	Aug 2001	5,70	59,2
S06	m	10.07.1988	10	Mai 1999	1,57	14,6
S52	m	04.07.1990	10	Aug 2000	7,17	82,5
S203	w	16.10.1997	10	Apr 2008	1,75	20,0
S205	m	24.07.1996	11	Jun 2008	2,25	25,8
S34	w	26.12.1987	11	Sep 1999	5,41	61,4
S109	w	30.04.1991	11	Apr 2002	12,8	146
S131	m	21.02.1991	12	Sep 2003	2,05	23,6
S105	m	29.06.1988	13	Apr 2002	14,8	166
S132	w	13.02.1990	13	Sep 2003	12,6	146
S142	w	17.01.1991	13	Jun 2004	22,1	255
S226	w	05.05.1995	13	Jul 2009	4,75	54,8
S03	m	04.08.1984	14	Apr 1999	4,30	39,0
S08	m	07.01.1985	14	Mai 1999	12,0	110
S31	m	30.08.1985	14	Aug 1999	2,09	20,7
S32	w	27.11.1984	14	Aug 1999	11,5	131
S49	w	17.07.1985	14	Apr 2000	3,42	37,5
S130	w	11.11.1988	14	Sep 2003	18,8	217
S156	w	26.03.1991	14	Mai 2005	9,51	109
S160	w	17.09.1990	14	Mai 2005	20,5	236
S143	m	22.02.1989	15	Jun 2004	8,79	100
S127	w	19.01.1987	16	Sep 2003	17,2	199
S12	m	18.06.1981	17	Mai 1999	9,68	111
S107	m	30.10.1984	17	Apr 2002	27,1	308
S191	m	25.11.1989	17	Jun 2007	6,30	72,2
S193	m	13.03.1990	17	Jul 2007	9,46	108
S129	m	07.07.1985	18	Sep 2003	0,04	n.b.
S161	m	30.06.1987	18	Jun 2005	10,3	119
S164	m	27.07.1987	18	Jul 2005	23,1	262
S227	m	21.02.1991	18	Jul 2009	14,2	163
S121	m	23.09.1983	19	Apr 2003	18,8	217
S168	m	17.02.1986	19	Aug 2005	17,9	202
S225	m	13.03.1990	19	Jul 2009	10,7	123
S157	m	17.05.1984	21	Mai 2005	19,0	216
S192	m	17.02.1986	21	Jun 2007	11,6	131
S228	m	10.04.1986	23	Aug 2009	12,5	139

In der Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel zeigte sich im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen ein entgegengesetztes Verhalten der DHEA-Medianwerte. Während der Wert in der lichtärmeren Periode bei 3,02 ng/ml lag, war der Wert im lichtstärkeren Zeitraum mit 6,30 ng/ml signifikant höher ($p < 0,001$). Dieser Unterschied konnte sowohl bei den männlichen (2,90 ng/ml vs. 8,79 ng/ml), als auch bei den weiblichen Patienten (3,66 ng/ml vs. 5,08 ng/ml) gezeigt werden (Tab. 17).

Tab. 17: Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen DHEA- Konzentrationen (ng/ml) in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten mit GH- Mangel

Alter		männlich		weiblich		alle	
		Okt.-März	April-Sept.	Okt.-März	April-Sept.	Okt.-März	April-Sept.
4-10 J.	Median	1,60	2,46	0,68	0,88	1,05	1,81
	n	10	8	5	9	15	17
11-15 J.	Median	2,90	4,30	4,15	12,0	3,66	9,51
	n	11	7	6	10	17	17
16-22 J.	Median	13,6	12,1	13,4	17,2	13,6	12,5
	n	6	14	4	1	10	15
alle	Median n	p<0,001					
		2,90	8,79	3,66	5,08	3,02	6,30
		27	29	15	20	42	49

Anhand des nachfolgenden Boxplotdiagrammes wird deutlich, dass die DHEA- Werte in der lichtärmeren Zeit deutlich dichter beieinander liegen als im Sommer. Daher entsprechen sich das jeweils untere Quartil nahezu, während der Median und die 75. Perzentile der beiden Gruppen deutlich differieren. Die einzigen Ausreißer existieren im Zeitraum Oktober bis März im oberen Bereich der DHEA- Mittelwertverteilung (Abb. 15).

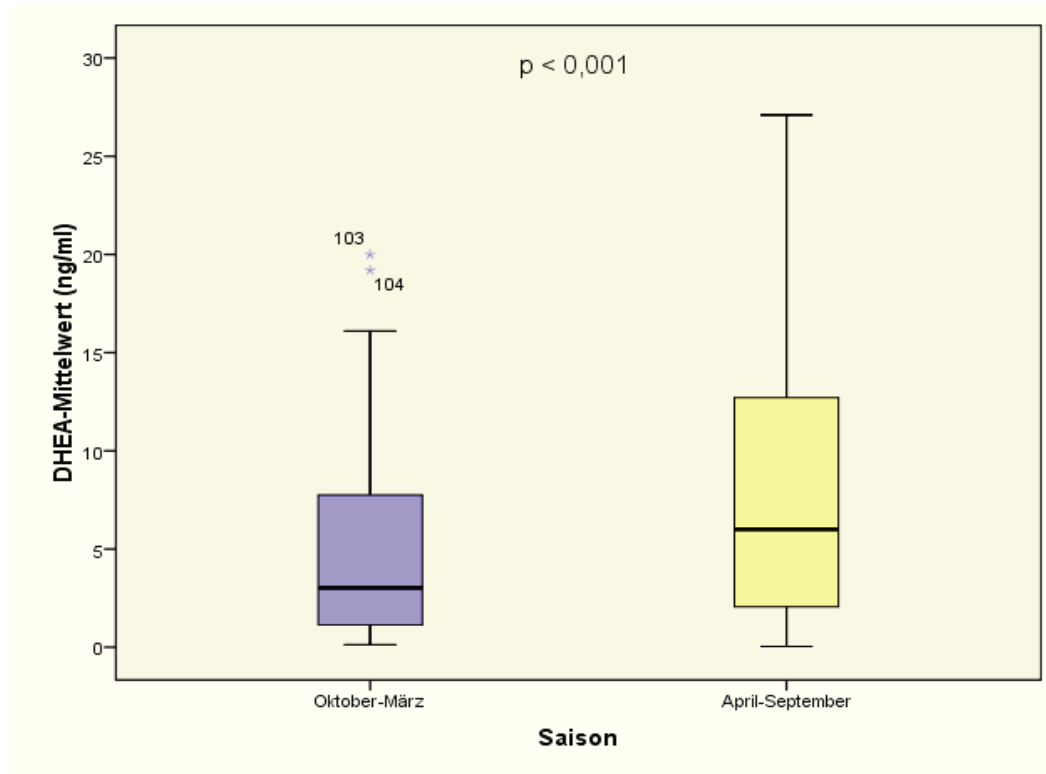


Abb. 15: Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen DHEA- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel

5.2.3. Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel

Die mittlere Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion von DHEA lagen bei den 95 Patienten ohne Wachstumshormonmangel bei beiden Geschlechtern zwischen $<0,1$ ng/ml und 21,3 ng/ml (Tab. 18a und 18b). Bei sechs Kindern konnte das DHEA leider wegen zu geringer Blutprobenmenge nicht gemessen werden.

Tab. 18a: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunde der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=34) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	DHEA	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S46	m	06.03.1996	4	Mrz 2000	0,16	1,90
S44	w	23.01.1996	4	Mrz 2000	0,13	1,54
S134	w	27.02.1998	5	Jan 2004	4,23	48,7
S194	m	25.06.2001	6	Nov 2007	0,28	3,24
S150	m	30.03.1997	7	Nov 2004	1,26	14,4
S220	m	10.01.2001	8	Feb 2009	1,16	13,2
S138	w	11.12.1995	8	Mrz 2004	4,43	50,9
S216	w	27.02.2000	8	Nov 2008	0,79	8,94
S154	m	15.07.1995	9	Feb 2005	3,41	37,4
S181	m	10.01.1998	9	Jan 2007	0,94	10,8
S214	w	23.09.1999	9	Okt 2008	1,19	13,5

Fortsetzung Tabelle 18a:

S89	m	20.12.1990	10	Okt 2001	3,22	32,9
S217	m	14.09.1998	10	Dez 2008	5,90	66,9
S40	m	05.01.1988	11	Dez 1999	2,41	27,9
S77	m	17.12.1989	11	Feb 2001	8,30	97,1
S115	m	20.05.1991	11	Nov 2002	2,94	33,0
S136	w	19.12.1992	11	Jan 2004	18,0	206
S180	w	15.05.1995	11	Jan 2007	2,39	27,6
S75	m	06.08.1988	12	Feb 2001	1,84	20,9
S114	m	17.08.1990	12	Nov 2002	4,96	57,0
S185	m	14.11.1994	12	Mrz 2007	1,21	14,0
S37	m	19.06.1986	13	Okt 1999	4,93	57,4
S137	m	10.06.1990	13	Mrz 2004	15,5	176
S135	w	09.06.1990	13	Jan 2004	8,75	99,1
S149	w	17.04.1991	13	Nov 2004	21,3	245
S153	m	20.12.1990	14	Feb 2005	17,8	205
S41	w	07.08.1985	14	Dez 1999	21,2	246
S102	w	17.12.1987	14	Feb 2002	4,91	54,4
S151	m	16.05.1989	15	Nov 2004	7,66	75,6
S91	m	17.10.1985	16	Okt 2001	5,10	59,0
S148	m	04.07.1988	16	Nov 2004	5,42	61,8
S201	m	19.07.1991	16	Nov 2007	9,54	83,7
S196	m	10.06.1990	17	Okt 2007	9,43	107
S169	m	17.10.1985	20	Nov 2005	9,09	105

Tab. 18b: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=35) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	DHEA	
					\bar{x} (ng/ml)	AUC (ng/ml x 12h)
S208	w	09.03.2004	4	Jul 2008	<0,10	n.b.
S111	m	06.03.1996	6	Jul 2002	2,99	34,8
S07	w	20.02.1992	7	Mai 1999	2,05	19,3
S24	m	20.12.1990	8	Jun 1999	0,69	7,30
S27	m	03.06.1991	8	Jul 1999	1,44	16,2
S165	m	05.03.1997	8	Jul 2005	1,20	13,8
S02	m	13.03.1990	9	Apr 1999	1,01	9,24
S04	m	17.12.1989	9	Apr 1999	3,28	31,2
S33	m	05.10.1989	9	Sep 1999	1,48	17,1
S206	m	14.04.1998	10	Jul 2008	1,96	19,6
S209	m	26.10.1997	10	Sep 2008	3,68	39,9
S30	m	21.05.1988	11	Aug 1999	2,86	32,7
S124	w	17.11.1991	11	Jul 2003	4,80	55,3
S61	m	08.09.1988	12	Sep 2000	3,14	35,9
S167	m	22.05.1993	12	Aug 2005	8,10	74,6
S224	m	05.03.1997	12	Mai 2009	4,64	42,2
S54	w	01.07.1988	12	Aug 2000	3,60	39,5
S59	w	12.12.1987	12	Sep 2000	3,22	35,5
S141	w	02.11.1991	12	Jun 2004	8,85	103
S223	w	07.12.1996	12	Mai 2009	8,09	92,7
S13	m	25.08.1985	13	Mai 1999	3,16	30,1
S21	m	17.10.1985	13	Mai 1999	2,51	24,0
S53	w	27.11.1986	13	Aug 2000	7,23	81,2
S108	w	04.04.1989	13	Apr 2002	10,3	116

Fortsetzung Tabelle 18b:

S28	m	14.01.1985	14	Jul 1999	4,30	48,9
S122	m	04.07.1988	14	Mai 2003	2,32	26,7
S179	m	22.06.1992	14	Jun 2006	3,06	32,1
S144	w	07.12.1989	14	Jun 2004	16,4	188
S25	m	12.07.1983	15	Jul 1999	9,53	109
S120	m	19.06.1986	16	Apr 2003	6,61	76,5
S166	m	19.11.1988	16	Jul 2005	6,86	78,0
S126	m	25.08.1985	18	Sep 2003	12,2	134
S162	m	24.06.1987	18	Jun 2005	15,2	167
S207	m	24.01.1990	18	Jul 2008	7,46	83,7
S123	w	09.03.1984	19	Jul 2003	18,1	207

Ähnlich der Kontrollgruppe zeigen sich auch in dieser Gruppe signifikant höhere DHEA-Werte im Zeitraum Oktober bis März (4,67 ng/ml) im Gegensatz zum Zeitraum April bis September (3,64 ng/ml) ($p=0,031$). Bei den männlichen Patienten zeigte sich das gleiche Verteilungsmuster (4,93 ng/ml vs. 3,15 ng/ml). Dagegen fanden sich in der Gruppe der weiblichen Patienten niedrigere Werte in der lichtärmeren Periode (4,43 ng/ml) als in der lichtstärkeren Periode (7,66 ng/ml) (Tab. 19).

Tab. 19: Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen DHEA- Konzentrationen (ng/ml) in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten ohne GH- Mangel

Alter		männlich		weiblich		alle	
		Okt-März	April-Sept	Okt-März	April-Sept	Okt-März	April-Sept
4-10 J.	Median	1,21	1,48	1,19	2,05	1,19	1,72
	n	8	9	5	2	13	11
11-15 J.	Median	4,94	3,15	13,4	7,66	6,31	4,47
	n	10	10	6	8	16	18
16-22 J.	Median	9,09	7,46		18,1	9,09	9,82
	n	5	5	0	1	5	6
alle	Median n	$p=0,031$					
		4,93	3,15	4,43	7,66	4,67	3,64
		23	24	11	11	34	35

Aus Abbildung 16 wird ersichtlich, dass die arithmetischen DHEA- Mittelwerte in beiden Gruppen im oberen Wertebereich stark streuen, während im unteren Bereich der DHEA-Mittelwertverteilung nur eine geringe Streuung besteht. Die DHEA- Medianwerte unterscheiden sich. Der kleinste als auch der größte Wert in beiden Gruppen ist nahezu gleich. Im Zeitraum Oktober bis März gibt es im oberen Wertebereich zwei Ausreißer und von April bis September einen Ausreißer.

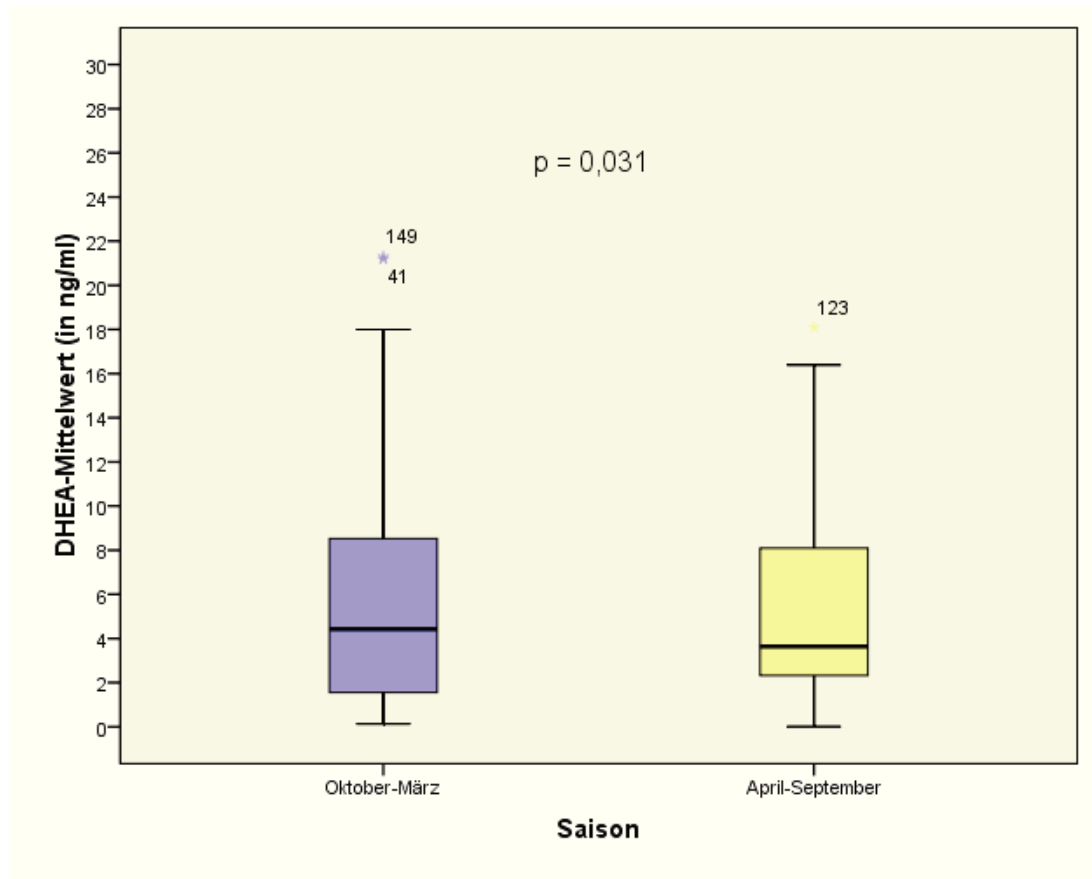


Abb. 16: Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen DHEA- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten ohne Wachstumshormonmangel

Die jahreszeitlichen Unterschiede der DHEA- Medianwerte in den einzelnen Gruppen sind in Abbildung 17 zusammengefasst dargestellt.

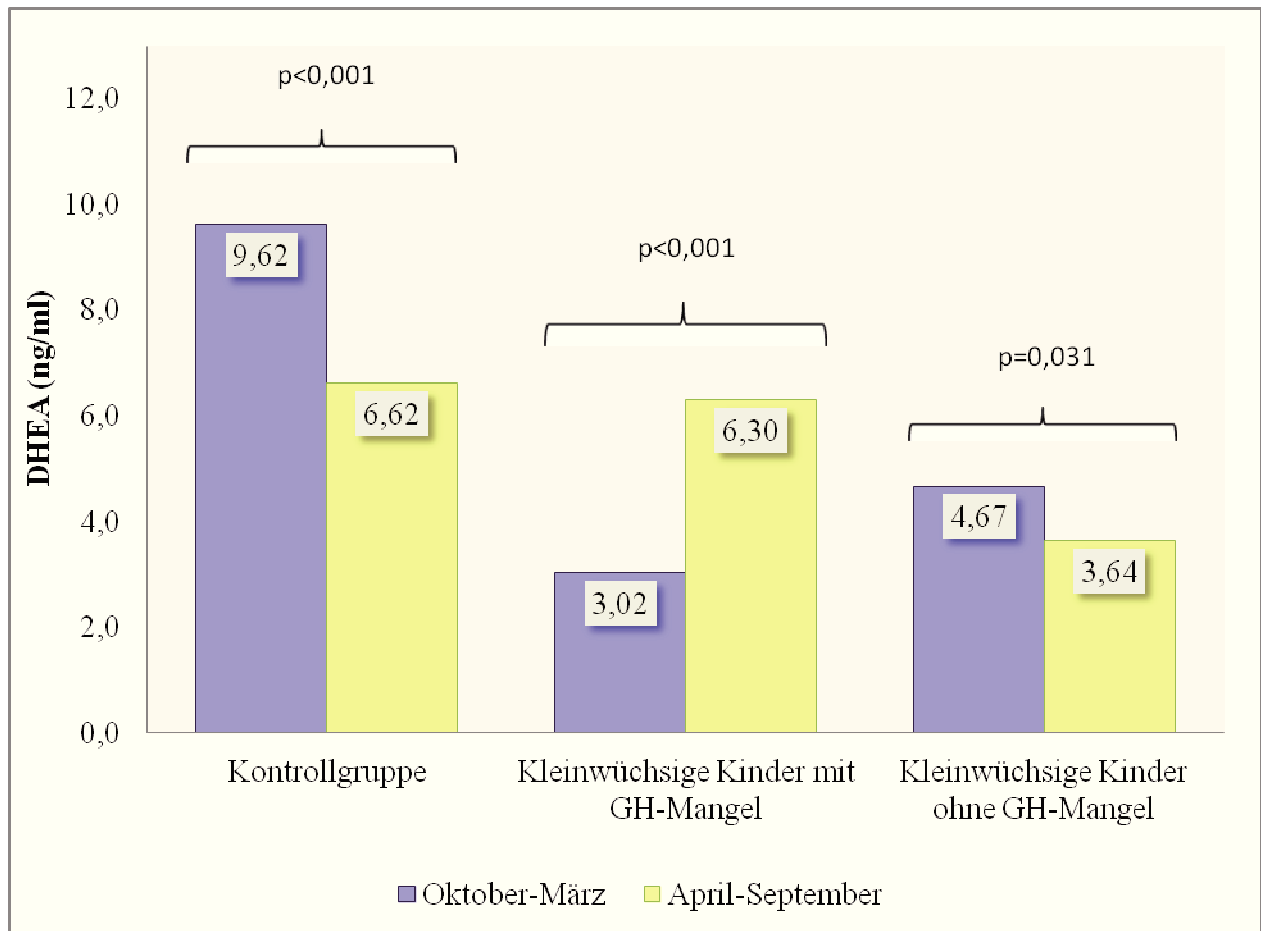


Abb. 17: Jahreszeitlicher Vergleich der DHEA- Medianwerte in der Kontrollgruppe sowie den Gruppen der Patienten mit und ohne Wachstumshormonmangel

Aus Tabelle 20 kann man die Schwankungsbereiche der arithmetischen DHEA- Mittelwerte um den Median in den einzelnen Gruppen entnehmen.

Tab. 20: DHEA- Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte sowie deren Schwankungsbreiten für die Gruppen 1 bis 3 unterteilt in die Zeiträume Oktober bis März und April bis September

Gruppe	Saison	n	Median der MW mit Schwankungsbereichen (ng/ml)	p
1	Oktober-März	12	4,34 < 9,62 < 18,8	<0,001
	April-September	14	3,66 < 6,62 < 17,6	
2	Oktober-März	43	0,13 < 3,02 < 20,0	<0,001
	April-September	50	0,12 < 6,3 < 23,1	
3	Oktober-März	34	0,13 < 4,67 < 21,3	0,031
	April-September	35	< 0,1 < 3,64 < 18,1	

5.3. Melatonin

Melatonin wurde im Plasma von 195 Kindern und Jugendlichen bestimmt. Davon wurden 30 Kinder und Jugendliche der Kontrollgruppe, 91 der Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel und 74 der Gruppe der Patienten ohne Wachstumshormonmangel zugeordnet.

5.3.1. Kontrollgruppe

Die Zusammensetzung dieser Gruppe und die arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Spontansekretion von Melatonin und die Area under the curve sind in den Tabellen 21a und 21b dargestellt.

Die mittleren Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion von Melatonin schwankten bei beiden Geschlechtern zwischen 0,49 pg/ml und 296 pg/ml.

Tab. 21a: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 1 (Gesunde, n=15) geordnet nach Alter, Geschlecht im Oktober bis März

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	Melatonin	
					\bar{x} (pg/ml)	AUC (pg/ml x 12h)
S147	w	20.02.1992	12	Okt 2004	17,8	85,2
S35	w	20.11.1985	13	Okt 1999	98,7	1173
S97	w	27.08.1987	14	Dez 2001	0,49	n.b.
S47	w	22.05.1984	15	Mrz 2000	120	1391
S65	w	11.07.1985	15	Dez 2000	46,0	418
S67	m	07.03.1984	16	Jan 2001	166	1958
S90	w	13.09.1985	16	Okt 2001	62,8	775
S95	w	17.08.1985	16	Nov 2001	14,9	178
S62	m	18.09.1983	17	Okt 2000	24,1	286
S94	m	29.08.1984	17	Nov 2001	15,4	183
S69	m	06.05.1983	17	Jan 2001	117	1394
S96	w	19.08.1984	17	Dez 2001	33,1	395
S195	w	13.02.1990	17	Nov 2007	60,7	805
S68	m	14.07.1982	18	Jan 2001	67,3	801
S45	m	28.02.1979	21	Mrz 2000	96,1	1139

Tab. 21b: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 1 (Gesunde, n=15) geordnet nach Alter, Geschlecht im April bis September

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	Melatonin	
					\bar{x} (pg/ml)	AUC (pg/ml x 12h)
S26	m	25.04.1985	14	Jul 1999	95,2	1136
S86	w	19.01.1987	14	Aug 2001	113	1357
S57	w	17.07.1985	15	Sep 2000	87,8	933
S58	w	19.06.1985	15	Sep 2000	42,0	500
S78	w	02.07.1985	15	Apr 2001	47,4	563
S189	w	30.10.1991	15	Mai 2007	172	1986
S83	m	04.10.1985	16	Aug 2001	68,6	814
S85	m	14.01.1985	16	Aug 2001	53,9	614
S51	m	21.07.1981	17	Jul 2000	131	1538
S56	m	09.06.1983	17	Sep 2000	296	3237
S106	m	16.12.1984	17	Apr 2002	5,03	60,5
S88	w	13.07.1984	17	Aug 2001	68,3	817
S222	w	30.10.1991	17	Mai 2009	166	2032
S84	m	16.09.1982	18	Aug 2001	43,9	525
S10	m	15.04.1977	22	Mai 1999	118	1155

In der Kontrollgruppe waren die Melatoninwerte im Zeitraum Oktober bis März (60,7 pg/ml) signifikant niedriger als im Zeitraum April bis September (87,8 pg/ml) ($p < 0,001$). Bei den weiblichen Gesunden konnte der gleiche Unterschied gezeigt werden (46,0 pg/ml vs. 87,8 pg/ml) genau wie in den Altersgruppen 11 bis 15 Jahre sowie 16 bis 22 Jahre. In der Altersgruppe 4 bis 10 Jahre gab es keine Kontrollen. In der Gruppe der männlichen Gesunden gab es bei den 11 bis 15 Jährigen nur einen Patient. Da der arithmetische Mittelwert der gemessenen Melatoninwerte deutlich größer ist als der Median der 16- 22 Jährigen, sind die nahezu gleichen Melatoninwerte der Jungen in beiden Zeiträumen nur eingeschränkt interpretierbar (Tab. 22).

Tab. 22: Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Melatoninkonzentrationen (pg/ml) in der Kontrollgruppe (Signifikanzniveautest: Mann-Whitney-U-Test)

Alter		männlich		weiblich		alle	
		Okt-März	April-Sept	Okt-März	April-Sept	Okt-März	April-Sept
11-15 J.	Median		95,2	46,0	87,8	46,0	91,5
	n	0	1	5	5	5	6
16-22 J.	Median	81,7	68,6	46,9	117	61,8	68,6
	n	6	7	4	2	10	9
alle	Median	81,7	81,9	46,0	87,8	$p < 0,001$	
	n	6	8	9	7	15	15

Während sich die Medianwerte, das 25- und das 75- Perzentil beider Gruppen unterscheiden, ist sowohl der kleinste als auch der größte Wert beider Gruppen ähnlich. Es existiert lediglich ein einzelner Ausreißer (S56) im oberen Melatoninwertebereich im Zeitraum April bis September, welcher im Boxplotdiagramm nicht dargestellt ist (Abb. 18).

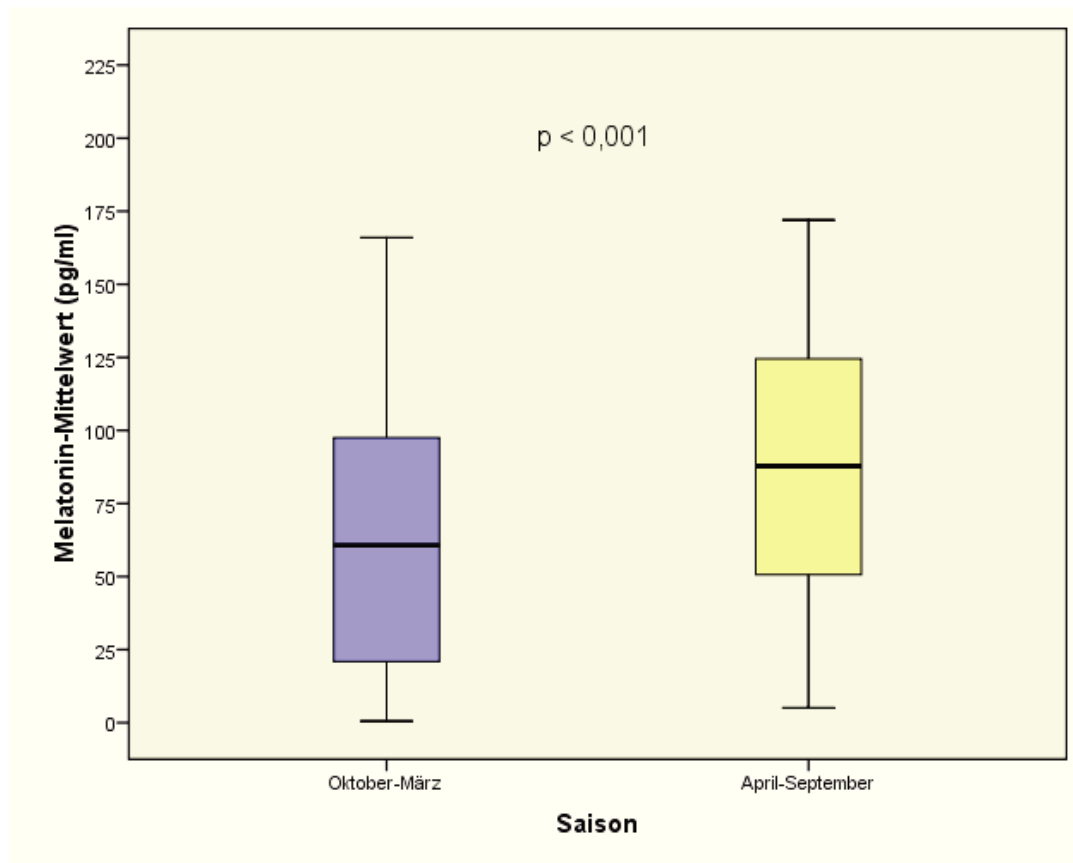


Abb. 18: Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen Melatoninmittelwerte beider Vergleichszeiträume, Kontrollgruppe

5.3.2. Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel

In der Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel schwanken die mittleren Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion von Melatonin bei beiden Geschlechtern zwischen 3,57 pg/ml und 335 pg/ml (Tab. 23a und 23b). Bei vier Patienten war die Messung der nächtlichen Melatoninsekretion leider aufgrund ungenügender Blutprobenmenge nicht möglich.

Tab. 23a: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=39) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	Melatonin	
					\bar{x} (pg/ml)	AUC (pg/ml x 12h)
S155	m	24.07.2000	4	Feb 2005	136	787
S172	m	06.03.2001	4	Feb 2006	375	4493
S76	w	08.04.1995	5	Feb 2001	175	2090
S187	m	21.07.2000	6	Mrz 2007	181	2153
S173	m	05.12.1998	7	Feb 2006	61,5	732
S215	w	22.06.2001	7	Nov 2008	219	2601
S218	w	14.05.2001	7	Dez 2008	82,7	989
S146	m	10.02.1996	8	Okt 2004	58,2	697
S36	m	25.11.1989	9	Okt 1999	70,6	806
S171	m	14.08.1996	9	Jan 2006	268	3192
S183	w	16.10.1997	9	Mrz 2007	98,3	792
S43	w	02.02.1990	10	Mrz 2000	125	1304
S100	m	21.02.1991	11	Feb 2002	43,7	510
S101	m	28.03.1990	11	Feb 2002	21,3	256
S117	m	23.02.1991	11	Jan 2003	5,46	63,4
S219	m	25.05.1997	11	Feb 2009	104	1191
S221	m	07.03.1997	11	Feb 2009	93,6	1050
S116	w	30.10.1991	11	Nov 2002	60,6	726
S213	w	16.10.1997	11	Okt 2008	79,8	949
S231	w	18.03.1998	11	Nov 2009	125	n.b.
S93	m	11.01.1989	12	Okt 2001	22,2	263
S186	m	18.08.1994	12	Mrz 2007	126	1500
S184	w	30.05.1994	12	Mrz 2007	36,8	455
S71	m	19.01.1988	13	Feb 2001	102	1186
S212	m	22.01.1995	13	Okt 2008	47,7	562
S133	m	13.05.1989	14	Nov 2003	13,8	163
S74	w	09.09.1986	14	Feb 2001	157	1868
S145	w	02.02.1990	14	Okt 2004	36,5	465
S174	m	14.12.1990	15	Feb 2006	87,2	1034
S103	m	17.02.1986	16	Mrz 2002	55,1	660
S118	m	21.04.1986	16	Jan 2003	8,71	102
S139	m	19.01.1988	16	Mrz 2004	13,6	142
S104	w	04.01.1986	16	Mrz 2002	17,9	212
S92	m	25.08.1984	17	Okt 2001	43,3	510
S98	w	17.05.1984	17	Dez 2001	7,59	91,1
S202	w	17.09.1990	17	Feb 2008	143	1690
S64	m	12.03.1982	18	Okt 2000	95,3	1122
S197	m	16.05.1989	18	Okt 2007	101	862
S170	w	19.01.1987	19	Jan 2006	157	1800

Tab. 23b: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=52) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	Melatonin	
					\bar{x} (pg/ml)	AUC (pg/ml x 12h)
S11	m	28.06.1995	3	Mai 1999	46,3	431
S229	m	24.09.2003	5	Sep 2009	33,3	n.b.
S210	w	17.05.2003	5	Sep 2008	143	1700
S211	w	04.05.2003	5	Sep 2008	157	1876
S125	w	16.09.1997	6	Sep 2003	37,2	433
S159	m	23.05.1998	7	Mai 2005	138	1649
S190	m	30.09.1990	7	Mai 2007	219	2179
S119	w	11.12.1995	7	Apr 2003	27,1	322
S128	w	23.01.1996	7	Sep 2003	27,6	327
S230	m	08.03.2001	8	Sep 2009	26,9	n.b.
S204	w	19.05.1999	8	Apr 2008	68,4	886
S178	m	02.02.1997	9	Jun 2006	49,5	580
S55	w	22.10.1990	9	Aug 2000	169	1945
S87	w	20.02.1992	9	Aug 2001	30,4	346
S06	m	10.07.1988	10	Mai 1999	70,3	704
S52	m	04.07.1990	10	Aug 2000	97,8	1169
S203	w	16.10.1997	10	Apr 2008	34,9	387
S205	m	24.07.1996	11	Jun 2008	89,5	2236
S34	w	26.12.1987	11	Sep 1999	83,4	1006
S109	w	30.04.1991	11	Apr 2002	46,2	551
S131	m	21.02.1991	12	Sep 2003	16,0	190
S09	w	09.09.1986	12	Mai 1999	181	1810
S81	m	30.06.1987	13	Apr 2001	335	4098
S105	m	29.06.1988	13	Apr 2002	38,1	449
S132	w	13.02.1990	13	Sep 2003	10,2	121
S142	w	17.01.1991	13	Jun 2004	18,8	225
S226	w	05.05.1995	13	Jul 2009	119	1423
S03	m	04.08.1984	14	Apr 1999	153	1497
S08	m	07.01.1985	14	Mai 1999	106	1018
S31	m	30.08.1985	14	Aug 1999	80,7	919
S32	w	27.11.1984	14	Aug 1999	84,7	1007
S49	w	17.07.1985	14	Apr 2000	199	2278
S130	w	11.11.1988	14	Sep 2003	31,1	372
S156	w	26.03.1991	14	Mai 2005	95,5	1145
S160	w	17.09.1990	14	Mai 2005	204	2430
S143	m	22.02.1989	15	Jun 2004	3,57	42,4
S127	w	19.01.1987	16	Sep 2003	50,0	598
S12	m	18.06.1981	17	Mai 1999	50,8	617
S107	m	30.10.1984	17	Apr 2002	10,2	122
S191	m	25.11.1989	17	Jun 2007	31,7	374
S193	m	13.03.1990	17	Jul 2007	47,2	565
S129	m	07.07.1985	18	Sep 2003	56,9	668
S161	m	30.06.1987	18	Jun 2005	44,8	527
S164	m	27.07.1987	18	Jul 2005	25,0	296
S227	m	21.02.1991	18	Jul 2009	78,8	934
S121	m	23.09.1983	19	Apr 2003	6,39	75,4
S168	m	17.02.1986	19	Aug 2005	132	1552
S225	m	13.03.1990	19	Jul 2009	66,2	789
S82	w	30.05.1981	20	Jul 2001	290	2170
S157	m	17.05.1984	21	Mai 2005	13,4	154
S192	m	17.02.1986	21	Jun 2007	110	1255
S228	m	10.04.1986	23	Aug 2009	88,9	n.b.

In dieser Gruppe konnte ein nicht signifikanter Unterschied zwischen lichtärmerer (82,7 pg/ml) und lichtstärkerer Periode (61,6 pg/ml) ermittelt werden ($p=0,149$). Auch bei Geschlechter getrennter Betrachtung zeigte sich dieses Melatoninverhalten (männlich: 66,1 pg/ml vs. 53,9 pg/ml, weiblich: 98,3 pg/ml vs. 75,9 pg/ml) (Tab. 24).

Tab. 24: Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Melatoninkonzentrationen (pg/ml) in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten mit GH- Mangel (Signifikanzniveautest: Mann-Whitney-U-Test)

		männlich		weiblich		alle	
Alter		Okt-März	April-Sept	Okt-März	April-Sept	Okt-März	April-Sept
4-10 J.	Median	136	59,9	125	37,2	130	49,5
	n	7	8	5	9	12	17
11-15 J.	Median	47,7	85	70,2	84,7	60,6	84,7
	n	11	8	6	11	17	19
16-22 J.	Median	49,2	49,0	80,3	170	49,2	50,4
	n	6	14	4	2	10	16
alle		$p=0,149$					
	Median	66,1	53,9	98,3	75,9	82,7	61,6
	n	24	30	15	22	39	52

Sowohl der Medianwert als auch das 25- und die 75- Perzentil unterscheiden sich in beiden Gruppen. Dagegen sind der kleinste und größte arithmetische Melatonin- Mittelwert in beiden Gruppen sehr ähnlich. In beiden Zeiträumen gibt es im oberen Bereich der Melatonin-Mittelwertverteilung jeweils zwei Ausreißer (Oktober bis März: S171, S172; April bis September: S81, S82), welche im Boxplotdiagramm nicht dargestellt sind (Abb. 19).

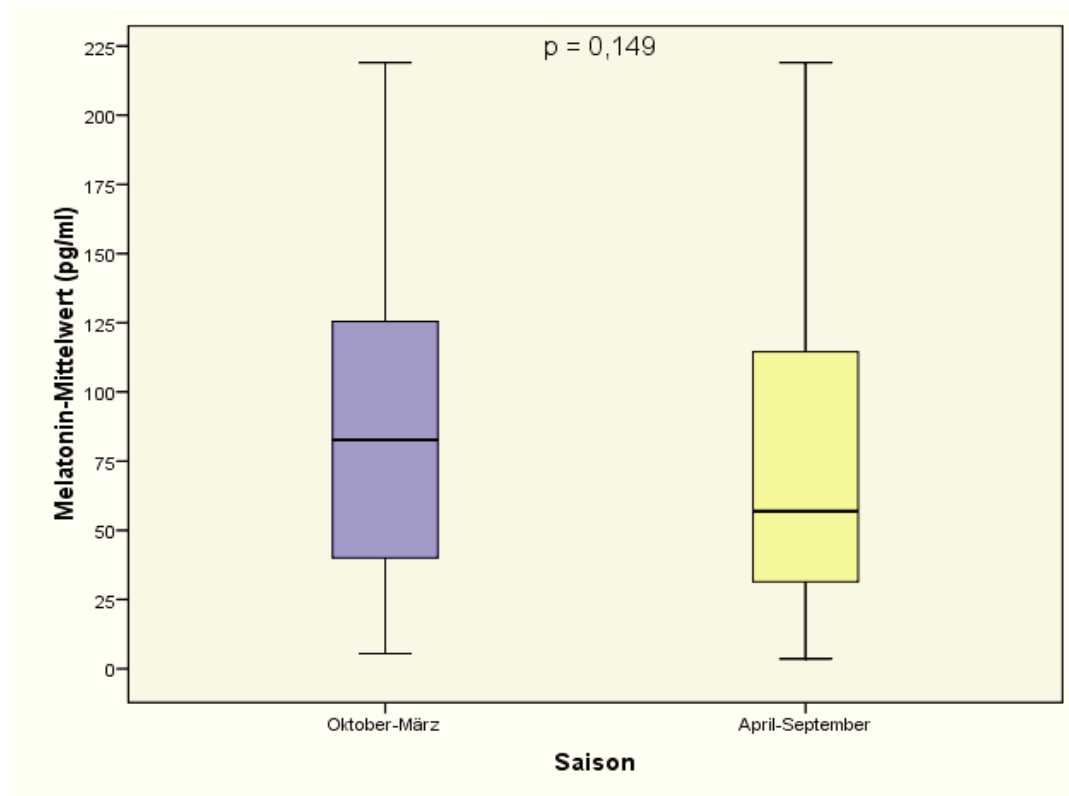


Abb. 19: Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen Melatoninmittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel

5.3.3. Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel

Die mittleren Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion von Melatonin der 95 Patienten ohne Wachstumshormonmangel lagen bei beiden Geschlechtern zwischen 4,41 pg/ml und 891 pg/ml (Tab. 25a und 25b).

Tab. 25a: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=36) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März

Patienten-nummer	Geschlecht	Geburts-datum	Alter in Jahren	Blutentnahme-zeitpunkt	Melatonin	
					\bar{x} (pg/ml)	AUC (pg/ml x 12h)
S46	m	06.03.1996	4	Mrz 2000	140	1617
S44	w	23.01.1996	4	Mrz 2000	78,9	955
S134	w	27.02.1998	5	Jan 2004	9,24	110
S194	m	25.06.2001	6	Nov 2007	83,3	991
S150	m	30.03.1997	7	Nov 2004	8,56	102
S220	m	10.01.2001	8	Feb 2009	484	6045
S138	w	11.12.1995	8	Mrz 2004	16,4	195
S216	w	27.02.2000	8	Nov 2008	119	1408
S154	m	15.07.1995	9	Feb 2005	7,25	87,4
S181	m	10.01.1998	9	Jan 2007	117	1396
S214	w	23.09.1999	9	Okt 2008	84,7	980

Fortsetzung Tabelle 25a:

S73	m	28.11.1990	10	Feb 2001	154	1083
S89	m	20.12.1990	10	Okt 2001	891	10238
S217	m	14.09.1998	10	Dez 2008	156	1884
S38	m	25.04.1988	11	Okt 1999	96,9	116
S40	m	05.01.1988	11	Dez 1999	109	1299
S77	m	17.12.1989	11	Feb 2001	28,9	344
S115	m	20.05.1991	11	Nov 2002	56,3	676
S136	w	19.12.1992	11	Jan 2004	12,4	148
S180	w	15.05.1995	11	Jan 2007	88,1	1031
S75	m	06.08.1988	12	Feb 2001	29,4	351
S114	m	17.08.1990	12	Nov 2002	32,6	392
S185	m	14.11.1994	12	Mrz 2007	81,6	959
S37	m	19.06.1986	13	Okt 1999	81,5	972
S137	m	10.06.1990	13	Mrz 2004	8,27	97,9
S135	w	09.06.1990	13	Jan 2004	12,3	147
S149	w	17.04.1991	13	Nov 2004	11,1	133
S153	m	20.12.1990	14	Feb 2005	5,05	60,2
S41	w	07.08.1985	14	Dez 1999	113	1344
S102	w	17.12.1987	14	Feb 2002	9,52	115
S151	m	16.05.1989	15	Nov 2004	14,7	143
S91	m	17.10.1985	16	Okt 2001	14,2	170
S148	m	04.07.1988	16	Nov 2004	11,6	136
S201	m	19.07.1991	16	Nov 2007	119	1043
S196	m	10.06.1990	17	Okt 2007	33,6	400
S169	m	17.10.1985	20	Nov 2005	60,2	716

Tab. 25b: Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=38) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September

Patienten- nummer	Geschlecht	Geburts- datum	Alter in Jahren	Blutentnahme- zeitpunkt	Melatonin	
					\bar{x} (pg/ml)	AUC (pg/ml x 12h)
S208	w	09.03.2004	4	Jul 2008	91,6	1094
S80	m	09.08.1994	6	Apr 2001	473	5573
S111	m	06.03.1996	6	Jul 2002	45,8	550
S07	w	20.02.1992	7	Mai 1999	101	990
S24	m	20.12.1990	8	Jun 1999	93,7	1144
S27	m	03.06.1991	8	Jul 1999	49,7	607
S165	m	05.03.1997	8	Jul 2005	89,4	1069
S02	m	13.03.1990	9	Apr 1999	107	1050
S04	m	17.12.1989	9	Apr 1999	83,7	31,2
S33	m	05.10.1989	9	Sep 1999	95,6	1138
S206	m	14.04.1998	10	Jul 2008	117	1211
S209	m	26.10.1997	10	Sep 2008	88,7	1007
S01	w	10.11.1988	10	Apr 1999	110	1030
S30	m	21.05.1988	11	Aug 1999	107	1277
S124	w	17.11.1991	11	Jul 2003	63,9	763
S61	m	08.09.1988	12	Sep 2000	358	4287
S167	m	22.05.1993	12	Aug 2005	83,6	819
S224	m	05.03.1997	12	Mai 2009	192	1878
S54	w	01.07.1988	12	Aug 2000	116	1381
S59	w	12.12.1987	12	Sep 2000	98,6	1181
S141	w	02.11.1991	12	Jun 2004	4,41	51,0
S223	w	07.12.1996	12	Mai 2009	74,8	918

Fortsetzung Tabelle 25b:

S13	m	25.08.1985	13	Mai 1999	43,0	58,8
S21	m	17.10.1985	13	Mai 1999	150	1449
S53	w	27.11.1986	13	Aug 2000	53,0	633
S60	w	18.10.1986	13	Sep 2000	151	1724
S108	w	04.04.1989	13	Apr 2002	84,3	1004
S28	m	14.01.1985	14	Jul 1999	124	1475
S122	m	04.07.1988	14	Mai 2003	17,2	205
S179	m	22.06.1992	14	Jun 2006	115	1249
S144	w	07.12.1989	14	Jun 2004	24,3	291
S25	m	12.07.1983	15	Jul 1999	104	1223
S120	m	19.06.1986	16	Apr 2003	9,02	106
S166	m	19.11.1988	16	Jul 2005	103	1228
S126	m	25.08.1985	18	Sep 2003	5,01	58,8
S162	m	24.06.1987	18	Jun 2005	47,3	557
S207	m	24.01.1990	18	Jul 2008	48,0	552
S123	w	09.03.1984	19	Jul 2003	43,9	523

Wie bereits in der Kontrollgruppe beschrieben, zeigten sich auch in dieser Gruppe im Oktober bis März (58,3 pg/ml) signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu April bis September (90,5 pg/ml) ($p < 0,001$). Sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Patienten konnten diese Effekte verzeichnet werden. Lediglich bei den Jungen der Altersgruppe 4 bis 10 Jahre konnte dieses Verhalten nicht dargestellt werden (140 pg/ml vs. 91,6 pg/ml) (Tab. 26). Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die zwei im Boxplotdiagramm nicht dargestellten Ausreißer im Zeitraum Oktober bis März zu dieser Gruppe gehören. Da mehr als doppelt so viele Jungen wie Mädchen zu dieser Altersgruppe gehören, wird der saisonale Unterschied auch in der Gesamtgruppe der 4 bis 10 Jährigen nivelliert.

Tab. 26: Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Melatonininkonzentrationen (pg/ml) in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten ohne GH- Mangel (Signifikanzniveautest: Mann-Whitney-U-Test)

Alter		männlich		weiblich		alle	
		Okt-März	April-Sept	Okt-März	April-Sept	Okt-März	April-Sept
4-10 J.	Median	140	91,6	78,9	101	101	93,7
	n	9	10	5	3	14	13
11-15 J.	Median	32,6	111	12,4	74,8	29,4	98,6
	n	11	10	6	9	17	19
16-22 J.	Median	33,6	47,3		43,9	33,6	45,6
	n	5	5	0	1	5	6
alle	Median	60,2	93,7	16,4	84,3	$p < 0,001$	
	n	25	25	11	13	58,3	90,5
						36	38

In Abbildung 20 werden mit Hilfe eines Boxplotdiagrammes nicht nur der unterschiedliche Median beider Gruppen deutlich sondern auch die geringere Streuungsbreite der arithmetischen Melatoninmittelwerte in den Sommermonaten. In beiden Gruppen existieren jeweils zwei Ausreißer (Oktober bis März: S89, S220; April bis September: S61, S80), welche im Boxplotdiagramm nicht dargestellt sind (Abb. 20).

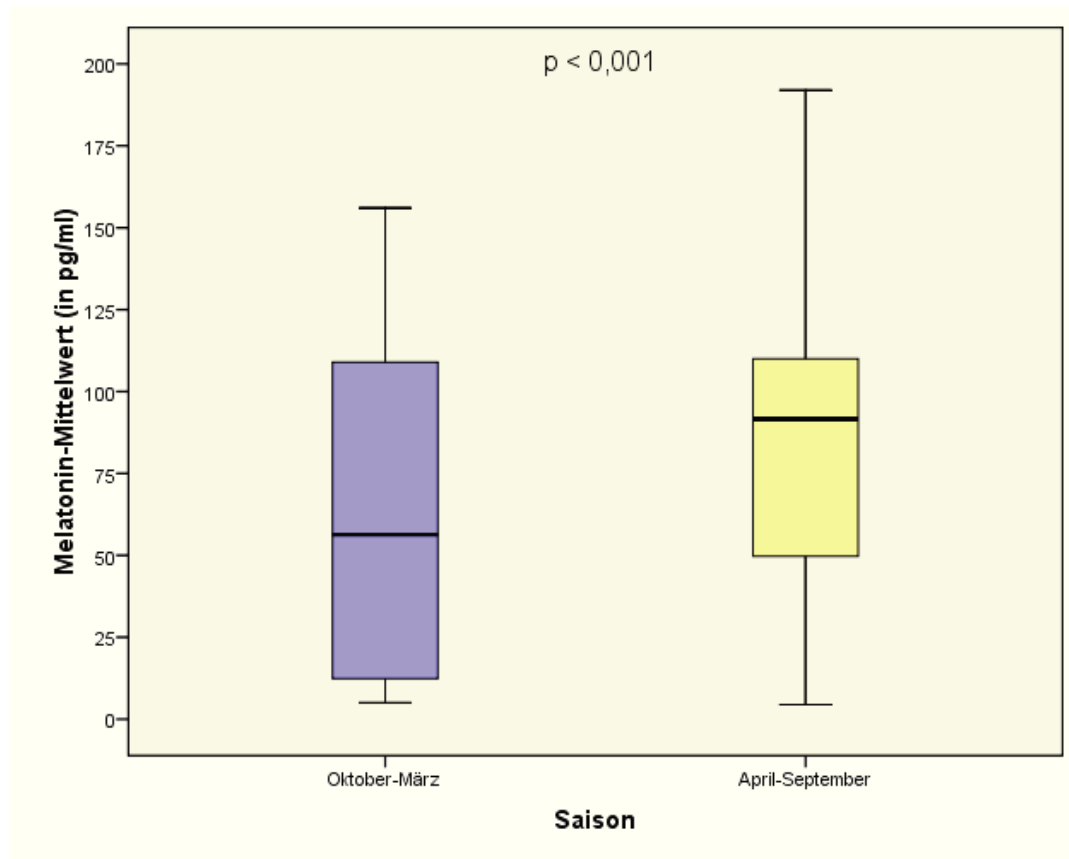


Abb. 20: Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen Melatoninmittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten ohne Wachstumshormonmangel

In Abbildung 21 sind die jahreszeitlichen Unterschiede der Melatonin- Mediane in den einzelnen Gruppen noch einmal zusammengefasst dargestellt.

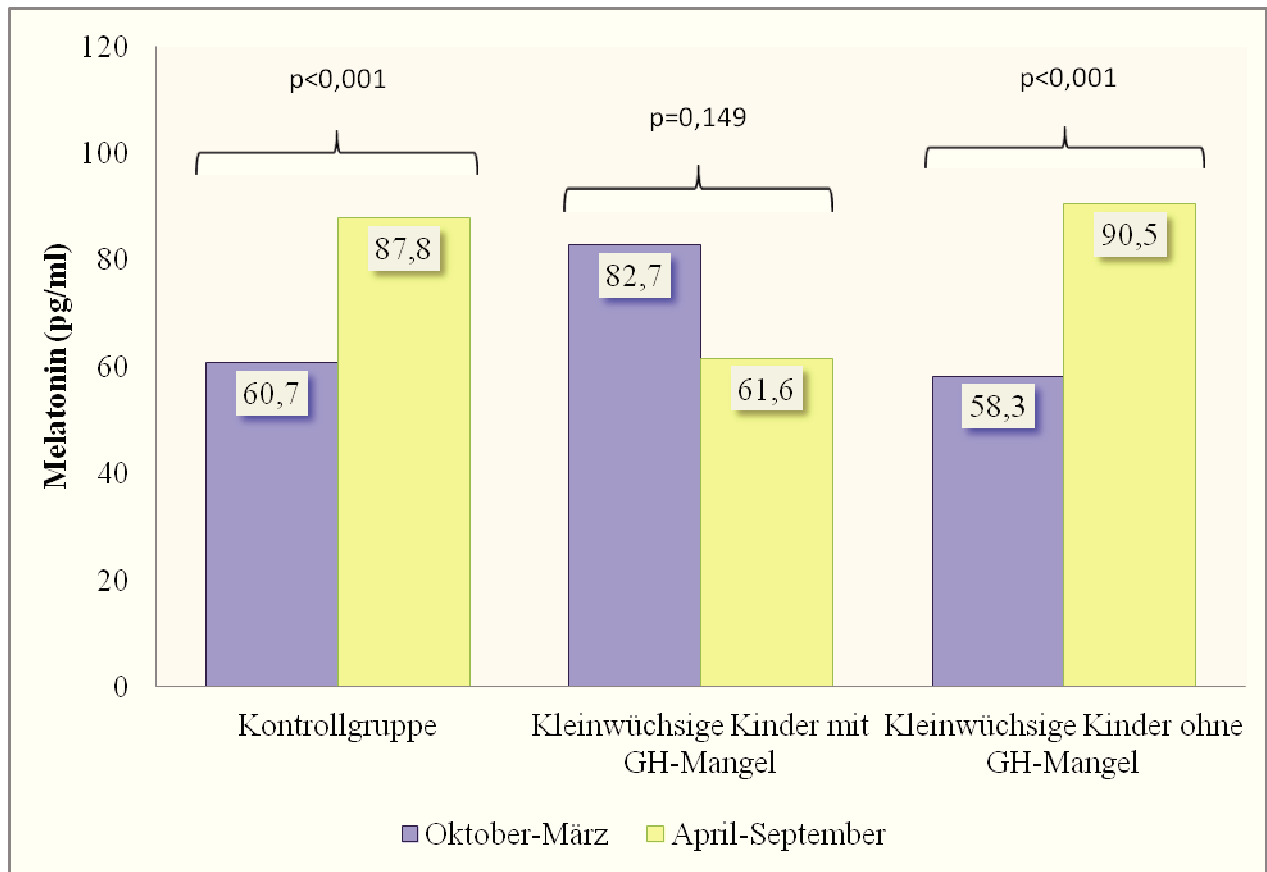


Abb. 21: Jahreszeitlicher Vergleich der Melatonin- Medianwerte in der Kontrollgruppe sowie den Gruppen der Patienten mit und ohne Wachstumshormonmangel

In Tabelle 27 sind die Schwankungsbereiche der arithmetischen Melatoninmittelwerte um den Median in den einzelnen Gruppen dargestellt.

Tab. 27: Melatonin- Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte sowie deren Schwankungsbreiten für die Gruppen 1 bis 3 unterteilt in die Zeiträume Oktober bis März und April bis September

Gruppe	Saison	n	Median der MW mit Schwankungsbereichen (ng/ml)	p
1	Oktober-März	15	0,49 < 60,7 < 166	<0,001
	April-September	15	5,03 < 87,8 < 296	
2	Oktober-März	39	5,46 < 82,7 < 375	0,149
	April-September	52	3,57 < 61,6 < 335	
3	Oktober-März	36	5,05 < 58,3 < 891	<0,001
	April-September	38	4,41 < 90,5 < 358	

6. Diskussion

Bereits vor 3,5 Milliarden Jahren existierten innere Uhren in Cyanobakterien. Seither entwickelten sich in nahezu allen Lebewesen unterschiedliche biologische Rhythmen. Wahrscheinlich bieten diese biologischen Rhythmen einen Selektionsvorteil, sonst wären sie nicht bis heute konserviert worden. Auch beim Menschen konnten Chronobiologen die Existenz von chronobiologischen Rhythmen zweifellos nachweisen. Neben dem Schlaf-Wach- Rhythmus steuert die innere Uhr auch andere wichtige physiologische Prozesse des menschlichen Körpers wie die Körpertemperatur, Stoffwechselvorgänge, den Puls und Blutdruck, die Stimmungslage, die Aufmerksamkeit und nicht zuletzt verschiedene Hormonsekretionen (Wever, 1986). Es ist also naheliegend, dass die Störung der inneren Uhr durch äußere Einflüsse wie beispielsweise die Lebensweise oder durch einen plötzlichen Zeitzone Wechsel mit einer erheblichen psychischen und physischen Anstrengung einhergeht. Die biologischen Uhren weichen meist von den äußeren Gegebenheiten ab, was ihre Anpassungsfähigkeit deutlich steigert. Als Beispiel sei die Tageslänge unserer inneren Uhr von ca. 25 Stunden genannt im Vergleich zum von außen vorgegebenen 24- Stunden Rhythmus (Czeisler et al., 1999; Wever, 1984). Diese Möglichkeit der Anpassung ist unter anderem bei der sich ständig ändernden Tageslänge im Verlauf eines Jahres notwendig. Aber auch bei der Überschreitung von Zeitzonen und dem daraus resultierenden Jet-lag (Phase der Umstellung) ist diese Flexibilität von Vorteil. Hierbei verstellen äußere Zeitgeber je nach Intensität und individueller Anpassungsfähigkeit innerhalb weniger Tage bzw. Wochen unsere innere Uhr (Rüdiger, 2004). Es zeigt sich deutlich, dass unsere endogenen Rhythmen stabiler und damit träger sind als exogene Einflüsse. Der stärkste Zeitgeber ist das Licht, aber auch Lärm und die eigene Aktivität stellen wichtige Taktgeber dar (Van Cauter et al., 1994). Die oben erwähnte Anpassung der diurnalen Rhythmen durch äußere Taktgeber an die Umwelt erhält das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit des Menschen. Speziell der Einfluss saisonaler Veränderungen auf die Gesundheit und Krankheit des Menschen ist seit Jahrzehnten bekannt (Morera and Abreu, 2006).

Darüber hinaus sind bereits Auslöser für die Veränderung im Stoffwechsel bekannt. Hierbei spielt die Photoperiodik eine der größten Rollen. Bereits bei Frühgeborenen reagiert das zirkadiane System sehr sensibel auf Licht (Hao and Rivkees, 1999). Die Messung der Tageslänge scheint im gleichen Gehirnteil stattzufinden, in dem sich auch die zentrale innere Uhr befindet. Hierbei handelt es sich um den Nucleus suprachiasmaticus, welcher oberhalb des Chiasma opticums an der Basis des dritten Ventrikels liegt (Weaver, 1998). Er empfängt

über spezielle Bahnen des Sehnervs Informationen über den Hell- Dunkel- Wechsel. Wird der Sehnerv durchtrennt, bedeutet das den Verlust des Entrainments des Rhythmus.

Dass Melatonin und Lichtexposition nicht nur den menschlichen Körper beeinflusst, sondern auch bei Versuchstieren, welche häufig künstlichen Lichtverhältnissen ausgesetzt sind, eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt, gaben erst kürzlich Wissenschaftler der Universität Köln in einer Veröffentlichung zu bedenken (Erren et al., 2012).

Über den Einfluss von Jahreszeiten auf die Hormonproduktion speziell bei Kindern ist bisher wenig bekannt. Wie verhalten sich beispielsweise das Wachstumshormon, DHEA und Melatonin bei Kinder und Jugendlichen in der lichtstärkeren Sommerzeit im Vergleich zur lichtärmeren Jahreszeit? Diese Frage blieb in bisherigen Forschungsarbeiten unbearbeitet. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit die mittleren nächtlichen Konzentrationen der oben genannten Hormone bestimmt, je nach Abnahmezeitpunkt jahreszeitlich zugeordnet und ein saisonaler Durchschnittswert ermittelt.

Die Nachtprofile von Wachstumshormon, DHEA und Melatonin wurden in der Kinderklinik des Helios Kreiskrankenhauses Gotha/ Ohrdruf GmbH in den Jahren 1999 bis 2009 erstellt. In diesem kinderendokrinologischen Zentrum wurden bereits zahlreiche Untersuchungen zur nächtlichen Sekretionsdynamik verschiedener Hormone im Zusammenhang mit dem kindlichen Schlaf durchgeführt (Hesse, 2007; Tröster, 2009). Bisher wurde jedoch nicht analysiert, ob neben einer spezifischen nächtlichen Sekretionsdynamik, jahreszeitlich gebundene Sekretionsunterschiede existieren.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war also die Darstellung möglicher jahreszeitlichen Schwankungen in der Hormonsekretion von Wachstumshormon, Dehydroepiandrosteron und Melatonin unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts sowie die Einschätzung der diagnostischen Relevanz.

Außerdem sollte gezeigt werden, ob es Unterschiede bei endokrinologisch gesunden Patienten im Vergleich zu kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel gibt.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigten signifikante Unterschiede in der Sekretionsdynamik der einzelnen Hormone beim Vergleich zwischen Sommer und Winter.

In der vorliegenden Arbeit erfolgten die Blutentnahmen zwischen 20:00 und 08:00 Uhr kontinuierlich in 30- minütigem Abstand. Es gibt verschiedene Studien, in denen untersucht wurde, ob und wie stark man den Blutentnahmezeitraum zur Wachstumshormonbestimmung verkürzen kann, ohne die Sensitivität und Spezifität herabzusetzen. Hier finden sich Angaben zur Durchführungsdauer bei Nachtprofilen von zwei Stunden mit 15- minütigen Blutentnahmeintervallen (King and Price, 1983) über sechs Stunden (Rose and Municchi,

1999) bis hin zu 24 Stunden (Zadik et al., 1992). Zadik et al. (1992) beschreiben in ihrer Arbeit, dass je länger der Blutentnahmezeitraum (bis zu 24 Stunden) ist, desto höher ist auch die Sensitivität und Spezifität dieser diagnostischen Prozedur, während in einer anderen Arbeit gezeigt wurde, dass die Blutentnahmen über 12 und 24 Stunden gleichwertig sind (Richards et al., 1987; Zadik et al., 1992). Weiterhin zeigte eine Studie von Saggese et al. (1993), dass die nächtliche Wachstumshormonuntersuchung der während des Tages durchgeführten Messungen deutlich überlegen ist und eine realistische Aussage über den Wachstumshormonstatus des Patienten treffen lässt (Saggese et al., 1993).

6.1. Wachstumshormon

Erwartungsgemäß wiesen die Patienten mit Wachstumshormonmangel (Gruppe 2) signifikant niedrigere Wachstumshormonkonzentrationen auf als die Patienten ohne Wachstumshormonmangel (Gruppe 1 und 3).

Innerhalb der Gruppe der kleinwüchsigen Patienten ohne Wachstumshormonmangel (Gruppe 3) und der Kontrollgruppe (Gruppe 1) konnten signifikante saisonale Unterschiede gefunden werden. In der lichtärmeren Periode zeigten sich sowohl in den einzelnen Altersgruppen als auch in der Gruppe weiblicher sowie männlicher Kleinwüchsiger ohne GHD deutlich niedrigere GH- Werte im Vergleich zur lichtstärkeren Jahreszeit. Dies korreliert mit der bereits 1902 in „Das Wachstum des Menschen. Anthropologische Studie“ von Daffner beschriebenen Beobachtung, dass bei Kindern in den Sommermonaten eine deutlich stärkeres Körpergrößenwachstum im Vergleich zum Winter stattfindet (Daffner, 1902). Erklärt wird dieser Zusammenhang mit der deutlich geringeren Lichtenergie, welche an einem durchschnittlichen Wintertag die Erde erreicht. In einer Studie aus dem Jahr 2005 fanden Land et al. heraus, dass Kinder mit einem Wachstumshormondefizit auf eine Wachstumshormontherapie initial besser ansprechen, wenn diese im Frühjahr oder Sommer begonnen wurde und nicht in den Herbst- und Wintermonaten (Land et al., 2005).

Bei der Beurteilung der Ergebnisse der Kontrollgruppe sollte kritisch berücksichtigt werden, dass es sich hier um eine eher geringe Anzahl von Kindern und Jugendlichen handelt. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass zwar die Ergebnisse der weiblichen Gesunden mit der Gesamtgruppe korrelieren, jedoch nicht die der männlichen Gesunden.

In der Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel (Gruppe 2) zeigten sich geringere saisonale Unterschiede, jedoch ebenfalls zugunsten der Sommermonate. Hierbei handelt es sich um Patienten, deren Wachstumshormonsekretion

gestört ist, sodass der saisonale Einfluss auf das bereits beeinträchtigte Hormonsystem eingeschränkt zu sein scheint.

Wie bereits in den Arbeiten von Hesse (2007) oder Reif und Schlenstein (1999) beschrieben wurde, zeigte sich auch in dieser Arbeit bei allen untersuchten Kindern und Jugendlichen mit zunehmendem Alter bzw. Pubertätsstadium eine eindeutige Zunahme der GH- Konzentration.

6.2. Dehydroepiandrosteron

Angaben zur Dauer der nächtlichen Spontansekretionsprofile von DHEA im Kindesalter sind in der Literatur nicht zu finden. In der Arbeit von Rosenfeld et al. (1975) wurden bei gesunden Männern, Frauen mit dem Stein- Leventhal- Syndrom und Männern mit Cushing- Syndrom Spontansekretionsprofile von DHEA alle 20 Minuten über 24 Stunden erstellt (Rosenfeld et al., 1975).

Eine andere Studie an gesunden Männern wählte 15- Minuten- Intervalle zwischen den Blutentnahmen der 24- Stunden- Spontansekretionsprofile (Lejeune-Lenain et al., 1987). Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem deutlichen Anstieg des DHEAs. In verschiedenen Studien wurde dieser Zusammenhang bereits belegt. (Hesse, 2007; Matchock et al., 2007; Sulcová et al., 1997). Aufgrund der gut etablierten Verfahrensweise beim GH- Profil wurde in der vorliegenden Arbeit das Intervall von 30 Minuten gewählt. Die Bestimmung des DHEAs wurde zusätzlich zum aufgrund des Kleinwuchses indizierten GH- Nachtprofil durchgeführt.

Der Einfluss des Alters auf die DHEA- Konzentration konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Sulcová et al. beschreiben außerdem einen Geschlechtsunterschied, der jedoch nur in bestimmten Altersgruppen (11- 15 Jahre) signifikant ist (Sulcová et al., 1997). In der vorliegenden Arbeit kann diese Erkenntnis für die 11- 15 Jährigen der Gruppe der Patienten mit GHD (Gruppe 2) und der Gruppe der Patienten ohne GHD (Gruppe 3) bestätigt werden. Lediglich in der Kontrollgruppe wird dieser Geschlechtsunterschied nicht deutlich, was sehr wahrscheinlich auf die geringe Zahl der untersuchten Gesunden zurückzuführen ist.

Es gibt nur wenige Untersuchungen zum jahreszeitlichen Einfluss auf die DHEA- Konzentration. Matchock et al. fand 2007 bei Speicheluntersuchungen von 120 Kindern und Jugendlichen im Alter von 8- 14 Jahren lediglich saisonale Unterschiede bei der Cortisolausschüttung, nicht jedoch bei der DHEA- und Testosteronkonzentration (Matchock et al., 2007). Eine andere Studie an erwachsenen Männern findet ebenfalls keinen saisonalen

Einfluss auf das DHEA (Brambilla et al., 2007). In einer Untersuchung von Garde et al. konnte eine saisonale Abhängigkeit der DHEA- Sekretion bei gesunden Frauen gezeigt werden (Garde et al., 2000). Eine ältere Studie von Deslypere et al. wies bereits 1983 bei gesunden postmenopausalen Frauen höhere DHEA- Konzentrationen im Herbst- Winter im Vergleich zum Frühling nach (Deslypere et al., 1983).

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich entsprechend der beiden zuletzt genannten Studien sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei kleinwüchsigen Patienten ohne GHD in der lichtärmeren Zeit signifikant höhere Werte als in der lichtstärkeren Zeit. Eine mögliche Erklärung dieses Ergebnisses könnte in der Bedeutung des DHEAs beim Aufwachen liegen. Während der Mensch in der lichtärmeren Jahreszeit einen deutlich stärkeren hormonellen Reiz benötigt, um aufzuwachen, reichen in der lichtstärkeren Jahreszeit bereits geringere Mengen des DHEAs aus, um diesen Vorgang zu unterstützen. Im Gegensatz dazu wurden bei Patienten mit GHD signifikant niedrigere DHEA- Werte in der Zeit von Oktober bis März im Vergleich zum Zeitraum April bis September gemessen. Möglicherweise existiert ein Zusammenhang zwischen der gestörten Wachstumshormonhomöostase und zusätzlichen Veränderungen in anderen Hormonsystemen wie beispielsweise der Sekretion von DHEA.

Dass das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von GH einen Einfluss auf die DHEA- Konzentration im Blut hat, konnte in einer 2003 veröffentlichten Studie an Erwachsenen von Isidori et al. gezeigt werden. Hier zeigten sich in der Gruppe von Patienten mit einem Wachstumshormonmangel signifikant niedrigere DHEA- Konzentrationen im Blut im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Eine GH- Substitution führte in dieser Untersuchung zu einem signifikanten Anstieg der mittleren Serum- DHEA- Konzentration (Isidori et al., 2003).

6.3. Melatonin

Melatonin ist ein Hormon, dessen Produktion und Ausschüttung einer zirkadianen Rhythmik unterliegt. Bereits in der 12. Lebenswoche kann ein Tag- Nacht- Rhythmus bei der Sekretion von Melatonin nachgewiesen werden (Kennaway et al., 1992). Melatonin und die Lichtexposition sind entscheidende Schlüssel bei der Entwicklung von zirkadianen und saisonalen Rhythmen (Erren et al., 2012). Licht wirkt hemmend auf die Melatoninsekretion, so dass vor allem nachts Melatonin sezerniert wird. Das Hormon ist also nicht primär an den Schlaf, sondern an die Dunkelphase gebunden. Das bedeutet jedoch nicht, dass der Schlaf keinen Einfluss auf das Melatoninsekretionsprofil hat. Speziell die Tiefschlafphasen scheinen

die Melatoninsekretion zu triggern (Wilsky, 2004). Weiterhin ist die Dauer der erhöhten nächtlichen Melatoninausschüttung proportional zur Dauer der Nacht. Der Rhythmus der Melatoninsekretion, der an die Photoperiode angepasst ist, sendet außerdem Informationen über die Jahreszeit an den Organismus (Reiter, 1993).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Blutentnahmeintervall von 30 Minuten gewählt, da die Hormonbestimmung auf Grundlage des indizierten GH- Nachtprofils erfolgte, bei welchem das 30- Minuten- Intervall gut etabliert ist.

Es zeigten sich interessanterweise bei Patienten ohne Wachstumshormonmangel und der Kontrollgruppe im Oktober bis März signifikant niedrigere Werte im Vergleich zum April bis September und das, obwohl in den Sommermonaten deutlich mehr Licht auf die Erde fällt und man erwarten könnte, dass es daher zu einer verminderten Ausschüttung von Melatonin kommen müsste. Eine ähnliche Erkenntnis gewannen Sivan et al. 2001 in ihrer Untersuchung von 8- und 16- Wochen alten, reifgeborenen Säuglingen bezüglich ihrer 6-Sulfatoxymelatoninsekretion (6-SMT) im Urin. Sie konnten zeigen, dass Säuglinge, die in der lichtstärkeren Periode (Juni) geboren sind, durchschnittlich eine dreimal höhere 6-SMT-Sekretion aufweisen im Vergleich zu den Säuglingen, die in der lichtärmeren Periode zur Welt gekommen sind. Dies konnte allerdings nur bei acht Wochen alten Säuglingen nachgewiesen werden. Bei den 16 Wochen alten Säuglingen zeigte sich dieser saisonale Effekt nicht (Sivan et al., 2001).

Park und Tokura fanden bereits 1999 heraus, dass die nächtliche Melatoninausschüttung nach einem Tag in hellem Licht besonders stark ausgeprägt ist (Park and Tokura, 1999). Dies ist eine mögliche Ursache für die signifikant höheren Werte im Zeitraum mit der höheren Lichtintensität (April bis September) im Vergleich zu lichtärmeren Zeit (Oktober bis März) bei den untersuchten Patienten ohne Wachstumshormonmangel und der Kontrollgruppe. Das könnte bedeuten, dass man im Sommer im Vergleich zum Winter eine deutlich höhere Melatoninkonzentration benötigt, um einschlafen zu können.

Eine Ausnahme stellt die Gruppe kleinwüchsiger Jungen ohne Wachstumshormondefizit der Altersgruppe 4- 10 Jahre dar. Hier konnte dieses Verhalten nicht dargestellt werden. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass in dieser Gruppe 2 Ausreißer im Zeitraum Oktober bis März existieren, welche den Median deutlich erhöhen. Würde man diese Ausreißer nicht berücksichtigen, wäre der Unterschied des Medianes im Sommer im Vergleich zum Winter deutlich geringer, jedoch wäre der Median in der lichtärmeren Jahreszeit weiterhin größer als der Sommerwert.

In der Gruppe der männlichen Gesunden gab es bei den 11- 15 Jährigen nur einen Patienten. Da der arithmetische Mittelwert der gemessenen Melatoninwerte dieses Patienten deutlich größer ist als der Median der 16- 22 Jährigen, sind die nahezu gleichen Melatoninwerte der Jungen insgesamt in beiden Zeiträumen mit Vorsicht zu interpretieren. Auch hier schränkt die niedrige Fallzahl in den Untergruppen die Wertung der Ergebnisse ein.

Bei Kindern mit GHD wurden nur geringe, nichtsignifikante saisonale Unterschiede ermittelt. Dies unterstützt die Vermutung, dass bei Kindern mit einer verminderten Wachstumshormonproduktion auch andere Hormonsysteme, wie das des Melatonins, verändert sind. So sollte man beispielsweise bei Kindern mit einem Wachstumshormonmangel und zusätzlichen Schlafstörungen an eine veränderte Melatoninausschüttung denken. Eine Melatoninindysfunktion kann entweder aus Genvariationen resultieren oder während des Lebens auf Grund von Altersprozessen oder durch Erkrankungen erworben werden (Hardeland, 2013). Welche Ursache der fehlende saisonale Unterschied in der Melatoninsekretion bei Kleinwüchsigen Kindern mit GHD hat, bedarf weiterführender Forschung. Es wäre auch möglich, dass nicht der GH- Mangel einen Einfluss auf die Melatoninsekretion hat, sondern die veränderte Melatoninkonzentration zu einer verminderten GH- Sekretion führt. In einer Untersuchung an Holstein- Stieren konnte gezeigt werden, dass Stiere, welche über Nacht einer Stunde Licht ausgesetzt wurden, eine signifikant niedrigere GH- und Melatoninsekretion aufwiesen als Tiere, welche dieser nächtlichen Lichtexposition nicht ausgesetzt waren. Es wurde geschlussfolgert, dass Melatonin, welches von Licht abhängig sezerniert wird, eine wichtige Rolle bei der rhythmischen Sekretion von Wachstumshormon bei Rindern spielt (Kasuya et al., 2008).

Ob aus dem unterschiedlichen Lichtangebot der verschiedenen Jahreszeiten auch eine veränderte Schlafarchitektur resultiert, müsste in weiterführenden Arbeiten untersucht werden.

Die mit Hilfe dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zeigen, dass sich bei Kindern das Melatonin gegenüber dem DHEA bezüglich des saisonalen Sekretionsmusters entgegengesetzt verhält. Diese Tatsache untermauert die entgegengesetzten Aufgaben des Melatonins und des DHEAs bezüglich des Schafes (Einschlafen versus Aufwachen).

In einer Studie von Karasek wurden bei 22 kleinwüchsigen Kindern deutlich höhere Melatoninkonzentrationen bei den Kindern mit einem Wachstumshormonmangel im Vergleich zu denen ohne einen Wachstumshormonmangel nachgewiesen (Karasek et al., 2007). Interessant wäre zu wissen, in welcher Jahreszeit diese Studie durchgeführt wurde.

Angenommen die Untersuchung erfolgte in den Wintermonaten, so unterstützt die vorliegende Arbeit diese These. In den Sommermonaten verhält sich die Melatoninkonzentration in beiden Gruppen entgegengesetzt.

In weiteren Untersuchungen könnte gezeigt werden, wie das Melatoninsystem auf eine Wachstumshormonsubstitution reagiert. Diese Fragestellung ist in der bisherigen Literatur unbeantwortet.

Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, sind verschiedene Hormonsysteme bei Kindern mit Wachstumshormonmangel verändert und durch den saisonalen Wechsel beeinflusst. Man sollte also auch andere Erkrankungen auf ihren Zusammenhang zum Wachstumshormonmangel und den jahreszeitlichen Hell- Dunkel- Wechsel untersuchen.

Zur Bestätigung der Ergebnisse dieser Arbeit wäre eine Untersuchung der jahreszeitlichen Zusammenhänge mit hormonellen Veränderungen zum einem in einem Land mit noch deutlicheren saisonalen Hell- Dunkel- Unterschieden wie zum Beispiel Norwegen oder Schweden und in einem Land am Äquator beispielsweise Ghana, in dem Tages- und Nachtlänge nicht differieren, wünschenswert.

6.4. Einschränkungen

Wie bereits erwähnt, unterliegt die Sekretion der untersuchten Hormone einer Altersabhängigkeit. Die Vergleichbarkeit der Gruppen in der vorliegenden Arbeit sollte daher kritisch betrachtet werden, da sich das mittlere Alter der Kontrollgruppe (16,2 Jahre) deutlich von dem der anderen beiden Gruppen (Gruppe mit GHD: 12,2 Jahre, Gruppe ohne GHD: 11,6 Jahre) unterscheidet. Auch die Anzahl der untersuchten Kinder in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 und 3 differiert stark. Dies resultiert nicht zuletzt aus der Tatsache, dass es besonders schwierig ist, insbesondere gesunde Kinder und Jugendliche für wissenschaftliche Zwecke zu rekrutieren und damit ideale Kohortengrößen und Zusammensetzungen darzustellen.

In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass sich die GH- Nachtprofile von Nacht zu Nacht deutlich unterscheiden können. Diese Tatsache sollte Beachtung bei der Interpretation eines einzelnen Nachtprofils finden (Donaldson et al., 1989). Ausgehend von dieser Erkenntnis gewinnt die Anzahl von Patienten an Bedeutung. Ein Ziel sollte es also sein, weitere Kinder und Jugendliche zu untersuchen, um in einer noch größeren Studie die Ergebnisse dieser Arbeit zu untermauern.

7. Schlussfolgerung

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit wurde untersucht, ob jahreszeitliche Unterschiede in der nächtlichen Spontansekretion von Wachstumshormon, DHEA und Melatonin existieren und ob sich daraus eine diagnostische Relevanz ergibt.

Die Ergebnisse zeigen deutliche saisonale Unterschiede in der Sekretion dieser drei Hormone.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass Wachstumshormon in der lichtstärkeren Jahreszeit vermehrt sezerniert wird. Dies könnte eine wesentliche Ursache dafür sein, dass Kinder im Sommer schneller wachsen als im Winter. Bei kleinwüchsigen Kindern zeigen Melatonin und DHEA das gleiche saisonale Sekretionsmuster. Die Gruppe der kleinwüchsigen Kinder mit Wachstumshormonmangel verhält sich in Bezug auf die jahreszeitlich abhängige Sekretion von DHEA bzw. Melatonin genau entgegengesetzt zur Gruppe der Kinder ohne ein Wachstumshormondefizit. Diese Differenzen zwischen den Gruppen mit und ohne Wachstumshormonmangel in Bezug auf DHEA- und Melatoninkonzentrationen weisen darauf hin, dass bei Kindern mit einem GH- Mangel auch Sekretionen anderer Hormone und ihre Regelkreise verändert sind.

Die Untersuchung ergibt, dass eine GH- Nachtprofiluntersuchung unabhängig von der Jahreszeit möglich ist. Das bisher angewendete diagnostische Verfahren muss also nicht verändert werden. Jedoch sollte die Bewertung der Nachtprofile im Rahmen der Wachstumshormondiagnostik vor dem Hintergrund eines saisonalen Einflusses auf die Hormonwerte erfolgen, da die Jahreszeiten auch bei Patienten mit Wachstumshormonmangel physiologisch eine Rolle spielen.

In dieser Arbeit konnte nach unserem besten Wissen erstmals gezeigt werden, dass eine saisonale Abhängigkeit in der Sekretion von Wachstumshormon, DHEA und Melatonin besteht. Diese ist möglicherweise die Ursache für das unterschiedliche Wachstumsverhalten von Kindern im Sommer und im Winter und erklärt, warum trotz unterschiedlicher Lichtverhältnisse das Schlafverhalten in Bezug auf Einschlafen und Aufwachen nahezu konstant gehalten werden kann.

Um die Ergebnisse dieser Arbeit zu untermauern, wäre eine erneute Durchführung nächtlicher Spontansekretionsprofile einerseits in einem Gebiet mit deutlich ausgeprägteren Hell-Dunkel- Perioden im Jahresverlauf wie beispielsweise im Norden Skandinaviens und

andererseits in einem Land wie Ghana, in dem ein solcher jahreszeitlicher Unterschied in Bezug auf die Lichtverhältnisse auf Grund der Äquatornähe nicht existiert durchaus sinnvoll.

Eine Auswertung der parallel abgeleiteten Polysomnographien könnte Aufschluss geben über mögliche Veränderungen der Schlafarchitektur bei Kindern mit Wachstumshormonmangel und einer veränderten Melatoninausschüttung.

8. Literaturverzeichnis

Albertsson- Wikland K and Rosberg S (1988) Analyses of 24-hour growth hormone profiles in children: Relation to growth. *J Clin Endocrinol Metab* 67:493-500.

Albertsson- Wikland K and Rosberg S (1992) Reproducibility of 24- hour growth hormone profiles in children. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 126:109-112.

Albertsson- Wikland K and Rosberg S (1993) Methoden zur Evaluierung der Spontansekretion von Wachstumshormon. In: Ranke MB (Hrsg.): *Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter*. J & J Verlag, Mannheim, 87-115.

Allen DB (1993) Effects of nightly clonidine administration on growth hormone velocity in short children without growth hormone deficiency: A double-blind, placebo controlled study. *J Pediatr* 122:32-36.

Allolio B and Arlt W (2002) DHEA- treatment: myth or reality? *Trends. J Clin Endocrinol Metabol* 13(7):288-294.

Araneo B, Dowell T, Woods ML, Daynes R, Judd M and Evans T (1995) DHEAS as an effective vaccine adjuvant in elderly humans. Proof-of-principle studies. *Ann NY Acad Sci* 774:232-248.

Arendt J, Deacon S, English J, Hampton S and Morgan L (1995) Melatonin and adjustment to phase shift. *J Sleep Res* 4(S2):74-79.

Arendt J, Labib MH, Bojkowski C, Hanson S and Marks V (1989) Rapid decrease in melatonin production during successful treatment of delayed puberty. *Lancet* 1:1326.

Arvat E, Cappa M, Casanueva FF, Dieguez C, Ghigo E, Nicolosi M, Valcavi R and Zini M (1993) Pyridostigmine potentiates growth hormone (GH)- releasing hormone induced GH release in both men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 76:374-377.

Aschoff J, von Saint Paul U and Wever R (1971) Lifetime of flies under influence of time displacement. *Naturwissenschaften* 58(11):574.

Aschoff J (1981) A survey on biological rhythms. *Biological Rhythms* 4:3-10.

Attanasio A, Borelli P and Gupta D (1985) Circadian rhythm in serum melatonin from infancy to adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 61:388-390.

Ayuk J and Sheppard MC (2006) Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 82:24-30.

Balieu EE (1996) Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab* 81:3147-3151.

Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti- Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharriere O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X and Forette F (2000) Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue *Proc Natl Acad Sci USA* 97:4279-4284.

Bartels M, de Geus EJ, Kirschbaum C, Sluyter F and Boomsma DI (2003) Heritability of daytime cortisol levels in children. *Behav Genet* 33(4):421-33.

Belanger A, Carridas B, Dupont A, Cusan L, Diamond P, Gomez JL and Labrie F (1994) Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40 to 80 year old men. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1086-1090.

Bercu BB, Shulman D, Root AW and Spiliotis BE (1986) Growth hormone (GH) provocative testing frequently does not reflect endogenous GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 63:709-716.

Binder P (1994) Can the general practitioner care for outpatient drug addicts without substitution treatments? What products can he use?. *Ann Med Interne Suppl* 145(3):62-4.

Blum WF, Ranke, MB, Savage MO and Hall K (1992) Insuline-like growth factors and their binding proteins in patients with growth hormone receptor deficiency: suggestion for new diagnostic criteria. *Acta Paediatr Scand Suppl* 380:62-63.

Blum WF (1993) Insulin-Like Growth Factors-Binding Protein 3: Entwicklung eines Radioimmunoassays und Untersuchungen zur klinischen Bedeutung, Habilitationsschrift, Eberhard Karls Universität Tübingen.

Bornkessel B (1998) Melatonin. *Med Monatsschr Pharm* 21(3):80-82.

Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM and McKinlay JB (2007) Lack of seasonal variation in serum sex hormone levels in middle-aged to older men in the Boston area. *J Clin Endocrinol Metab* 92(11):4224-9.

Brzezinski A (1997) Melatonin in humans. *N Engl J Med* 336:186-195.

Bubenik GA, Blask DE, Brown GM, Maestroni GJ, Pang SF, Reiter RJ, Viswanathan M and Zisapel N (1998) Prospects of the clinical utilization of melatonin. *Biol Signals Recept* 7:195-219.

Buijs RM and Kalsbeek A (2001) Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci* 2(7):521-6.

Cardinli DP, Lynch HJ and Wurtman RJ (1972) Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. *Endocrinology* 91: 1213-1218.

Carlsson A, Svennerholm L and Winblad B (1980) Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 280:75-85.

Cavallo A (1993) Melatonin and human puberty: current perspectives. *J Pineal Res* 15:115-121.

Commentz JC and Helmke K (1995) Precocious puberty and decreased melatonin secretion due to a hypothalamic hamartoma. *Horm Res* 44:271-275.

Cornélissen G, Halberg F Introduction to Chronobiology. Medtronic Chronobiology Seminar #7, April 1994, 52 pp. (Library of Congress Catalog Card #94-060580; URL (accessed 1994) <http://www.msi.umn.edu/halberg/>).

Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ and Kronauer RE (1999) Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 284:2177–2181.

Daan S, Albrecht U, van der Horst GT, Illnerová H, Roenneberg T, Wehr TA and Schwartz WJ (2001) Assembling a clock for all seasons: are there M and E oscillators in the genes? *J Biol Rhythms* 16(2):105-16.

Daffner F (1902) Das Wachstum des Menschen. Anthropologische Studie. 2. Auflage, Engelmann, Leipzig 329.

De Peretti E and Forest G (1978) Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab* 47:572-577.

Deslypere JP, de Biscop G and Vermeulen A (1983) Seasonal variation of plasma dehydroepiandrosterone sulphate and urinary androgen excretion in post-menopausal women. *Clin Endocrinol Oxf* 18(1):25-30.

Donaldson DL, Hollowell JG, Pan FP, Gifford RA and Moore WV (1989) Growth hormone secretory profiles: variation on consecutive nights. *J Pediatr* 115(1):51-6.

Duffy JF and Czeisler CA (2002) Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. *Neurosci Lett* 318(3):117-120.

Dunn JF, Nisula BC and Rodbard D (1981) Transport of steroid hormones: Binding of 21 endogeneous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 53:58-68.

Ebeling P and Koivisto VA (1994) Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 343:1479-1481.

Ehrenkranz JR, Tamarkin L, Comite F, Johnsonbaugh RE, Bybee DE, Loriaux DL and Cutler GB Jr (1982) Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 55:307-310.

Erren TC, Reiter RJ and Meyer-Rochow VB (2012) A perinatal signature of light on chronobiology? If so, numerous questions arise and experimental animal research must provide more information. *Neuro Endocrinol Lett* 33(3):318-20.

Evans TG, Judd ME, Dowell T, Poe S, Daynes RA and Araneo BA (1996) The use of oral dehydroepiandrosterone sulfate as an adjuvant in tetanus and influenza vaccination of the elderly. *Vaccine* 14:1531-1537.

Evans TG, Judd ME, Dowell T, Poe S, Daynes RA and Araneo BA (1996) The use of oral dehydroepiandrosterone sulfate as an adjuvant in tetanus and influenza vaccination of the elderly. *Vaccine* 14(16):1531-7.

Firmenschrift 1: Diagnostic Systems Laboratories Inc., USA, DHEA EIA DSL-10-9000.

Firmenschrift 2: Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG, Melatonin Direct RIA BA-3300.

Firmenschrift 3: Diagnostic Systems Laboratories Inc., USA, HUMAN GROWTH HORMONE DSL-10-1900.

Garde AH, Hansen AM, Skovgaard LT and Christensen JM (2000) Seasonal and biological variation of blood concentrations of total cholesterol, dehydroepiandrosterone sulfate, hemoglobin A(1c), IgA, prolactin, and free testosterone in healthy women. *Clin Chem* 46(4):551-9.

Girard J (1992) Hypothalamus-Hypophysen-System. In: Stolecke H, Hrsg. Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters. 2.Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer Verlag, 179-202.

Halberg F and Stephens AN (1959) Susceptibility to ouabain and physiologic circadian periodicity. Proc. Minn. Acad. Sci 27:139-143.

Halberg F, Schwartzkopff O and Cornélissen G (2003) Chronomik ergänzt Genomik: Rechnergestützte Wissenszweige treffen sich in München, November 29-30, 2002. Neuroendocrinol Lett 24(1):27-59.

Hao H and Rivkees SA (1999) The biological clock of very premature primate infants is responsive to light. Proc Natl Acad Sci USA 96(5):2426-9.

Hauffa BP (2008) Endokrine, parakrine und autokrine Regulation. In: Normales Wachstum und Wachstumsstörungen. Georg Thieme Verlag 4-5.

Hardeland R (2013) Chronobiology of Melatonin beyond the Feedback to the Suprachiasmatic Nucleus-Consequences to Melatonin Dysfunction. Int J Mol Sci 14(3):5817-41.

Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM and Pandi- Perumal SR (2011) Melatonin – A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. Prog Neurobiol 93:350–384.

Hardeland R, Tan DX and Reiter RJ (2009) Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. J Pineal Res 47(2):109-26.

Hartmann ML, Veldhuis JD and Thorner MO (1993) Normal control of growth hormone secretion. Horm Res 40:37-47.

Hesse K (2007) Untersuchungen zur nächtlichen Spontansekretion und Copulsatilität der Hormone Dehydroepiandrosteron, Wachstumshormon und Melatonin bei Jugendlichen in den Pubertätsstadien 4 und 5, bei Kindern mit und ohne Wachstumshormonmangel sowie bei Patienten mit Adipositas und deren Abhängigkeit von den Schlafstadien bei gesunden Kindern und Jugendlichen, Dissertation, Friedrich- Schiller- Universität Jena.

Hesse V (1997) Wachstum und Reifung. In: Meng W, Ziegler R, Hrsg. Endokrinologie. Jena, Stuttgart, Lübeck, Ulm: Urban & Fischer Verlag, 105-119.

Ho KK and Hoffmann DM (1993) Aging and growth hormone. *Horm Res* 40:80-86.

Holl RW, Hartmann DM, Veldhuis JD, Taylor WM and Thorner MO (1991) Thirtysecond sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep Stages. *J Clin Endocrinol Metabol* 72:854-861.

Holl RW, Schwarz U, Schauwecker P, Benz R, Veldhuis JD and Heinze E (1993) Diurnal variation in the elimination rate of human growth hormone (GH): the half-life of serum GH is prolonged in the evening, and affected by the source of the hormone, as well as by body size and serum estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 77(1):216-20.

Honma K, Hashimoto S, Nakao M and Honma S (2003) Period and phase adjustments of human circadian rhythms in the real world. *J Biol Rhythms* 18(3):261-70.

Huether G (1993) The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experimentia* 49:665-670.

Huether G (1994) Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin. *Ann NY Acad Sci* 719:146-158.

Huppert FA, Van Niekerk JK and Herbert J (2000) Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognition and well-being. *Cochrane Database Syst Rev* CD000304.

Isidori AM, Kaltsas GA, Perry L, Burrin JM, Besser GM and Monson JP (2003) The effect of growth hormone replacement therapy on adrenal androgen secretion in adult onset hypopituitarism. *Clin Endocrinol Oxf* 58(5):601-11.

Jaffe CA, Turgeon DK, Friberg R, Watkins PB and Barkan AL (1995) Nocturnal augmentation of growth hormone (GH) secretion is preserved during repetitive bolus administration of GH- releasing hormone: potential involvement of endogenous somatostatin – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3321-3326.

Karasek M, Stawerska R, Smyczynska J and Lewinski A (2007) Increased melatonin concentrations in children with growth hormone deficiency. *J Pineal Res* 42(2):119-24.

Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA and Rosenthal NE (1989) Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry* 46:823-833.

Kasuya E, Kushibiki S, Yayou K, Hodate K and Sutoh M (2008) Light exposure during night suppresses nocturnal increase in growth hormone secretion in Holstein steers. *J Anim Sci* 86(8):1799-807.

Kauf E and Jaeger U (2002) Adipositas im Kindesalter- Epidemiologie, Erfassung, Risiken, Therapie. *Ärztebl Thüring* 13(9):555-558.

Kennaway DJ, Stamp GE and Goble FC (1992) Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 75(2):367-9.

King JM and Price DA (1983) Sleep-induced growth hormone release – evaluation of a simple test for clinical use. *Arch Dis Child* 58:220–222.

Klerman EB, Shanahan TL, Brotman DJ, Rimmer DW, Emens JS, Rizzo JF 3rd and Czeisler CA (2002) Photic resetting of the human circadian pacemaker in the absence of conscious vision. *J Biol Rhythms* 17(6):548-55.

Koletzko B and Harnack GA (2007) Kinder- und Jugendmedizin. 13., vollständig aktualisierte Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Kruse K (1999) Pädiatrische Endokrinologie. 2. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart.

Labrie F, Belanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, Gomez JL and Candas B (1998) DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids* 63:322-328.

Labrie F, Luu-The V, Labrie C and Simard J (2001) DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol* 22:185-212.

Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL and Esler MD (2002) Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 360(9348):1840-2.

Land C, Blum WF, Stabrey A and Schoenau E (2005) Seasonality of growth response to GH therapy in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 152(5):727-33.

Lang F (1992) Physiologie der Hormone. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hrsg. Physiologie. München-Wien-Baltimore, Urban&Schwarzenberg Verlag, 511-524.

Langer M, Hartmann J, Turkof H and Waldhauser F (1997) Melatonin beim Menschen- ein Überblick. *Wien Klin Wochenschr* 109:707-713.

Larsen PJ (1999) Tracing autonomic innervation of the rat pineal gland using viral transneuronal tracing. *Microsc Res Tech* 46(4-5):296-304.

Lejeune-Lenain C, Van Cauter E, Désir D, Beyloos M and Franckson JR (1987) Control of circadian and episodic variations of adrenal androgens secretion in man. *J Endocrinol Invest* 10(3):267-76.

Lerchl A (2002) Die Melatonin- Hypothese. Eine Einführung. Edition Wissenschaft. Ausgabe Nr. 16.

Lerner AB, Case JD and Takahashi Y (1960) Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem* 235(7):1992-97.

Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J and Rallison M (1994) Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 125:29-35.

Longcope C (1986) Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 15(2):213-28.

Magnusson A (2000) An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 101:176-184.

Marczynski TJ, Yamaguchi N, Ling GM and Grodzinska L (1964) Sleep induced by the administration of melatonin (5-methoxyn-acetyltryptamine) to the hypothalamus in unrestrained cats. *Experientia* 20(8):435-7.

Martha PM, Rogol AD, Carlsson LMS, Gesundheit N and Blizzard RM (1993) A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty Boys, Serum growth hormone-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 77:452-457.

Matchock RL, Dorn LD and Susman EJ (2007) Diurnal and seasonal cortisol, testosterone, and DHEA rhythms in boys and girls during puberty. *Chronobiol Int* 24(5):969-90.

Mc Intyre JM, Norman TR, Burrows GD and Armstrong SM (1989) Quantal melatonin suppression by exposure to low intensity light in man. *Life Sci* 45:327-332.

Menaker M (2003) Circadian rhythms. Circadian photoreception. *Science* 299:213–214.

Merriam GR and Wachter KW (1982) Algorithms for the study of episodic hormone secretion. *Am J Physiol* 243:E310-E318.

Moore RY (1978) Neural control of pineal function in mammals and birds. *J Neurol Transm* (1):S47-58.

Morera AL and Abreu P (2006) Seasonality of psychopathology and circannual melatonin rhythm. *J Pineal Res* 41(3):279-83.

Nafziger AN, Herrington DM and Bush TL (1991) Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: their relation to cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 13:267-93.

Orentreich N, Brind JL, Rizer RL and Vogelmann JH (1984) Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 59:551-555.

Park SJ and Tokura H (1999) Bright light exposure during the daytime affects circadian rhythms of urinary melatonin and salivary immunoglobulin A. *Chronobiol Int* 16(3):359-71.

Parkin J (1974) Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 49:904-905.

Partsch CJ, Lerchl A and Sippell WG (1995) Characteristics of pulsatile and circadian prolactin release and its variability in men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 103:33-34.

Pévet P (2000) Melatonin and biological rhythms. *Biol Signals Recept* 9(3-4):203-12.

Pfäffle R (2001) Physiologische Regulation der GH- Sekretion. In: Wüster C, Hrsg. Wachstumshormon – Pathophysiologie und therapeutische Potentiale. Bremen, London, Boston, UNIMED Verlag, 15-20.

Ranke MB, Stahnke N and Mohnike K (2000) Diagnostik und Therapie des STH-Mangels bei Kindern und Jugendlichen. *Endokrinologie* 24:131-134.

Regelson W, Loria R and Kalimi M (1995) Dehydroepiandrosterone (DHEA) the mother steroid. I Immunologic action *Ann N Y Acad Sci* 744.

Reif C and Schlenstein S (1999) Untersuchungen zur nächtlichen Spontansekretion und Copulsatilität der Hormone Wachstumshormon, Prolaktin, Follikelstimulierendes Hormon und Luteinisierendes Hormon bei Jungen und Mädchen im Alter von 5- 17 Jahren, Dissertation, Friedrich- Schiller- Universität Jena.

Reiter RJ (1993) The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 49(8):654-64.

Reiter RJ (1987) The melatonin message: duration versus coincidence hypotheses. *Life Sci* 40:2119-2131.

Reiter RJ (1991a) Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev* 12:151-180.

Reiter RJ (1991b) Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol* 79:C153-158.

Reiter RJ (1993) The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 49(8):654-64.

Reiter RJ (1998) Melatonin and human reproduction. *Ann Med* 30:103-8.

Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S and Manchester LC (2001) Melatonin in plants. *Nutr Rev* 59(9):286-90.

Reppert SM and Weaver DR (2001) Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol* 63:647-76.

Reppert SM and Weaver DR (2002) Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418(6901):935-41.

Richards GE, Cavallo A and Meyer WJ 3rd (1987) Diagnostic validity of 12-hour integrated concentration of growth hormone. *Am J Dis Child* 141(5):553-5.

Riedel L (1983) Pathophysiologische Aspekte von Melatonin im Kindesalter. Hochschulschrift Tübingen, Universität, Dissertation: 17.

Roenneberg T and Merrow M (1999) Circadian systems and metabolism. *J Biol Rhythms* 14(6):449-59.

Romanutti C, Bruttomesso AC, Castilla V, Galagovsky LR and Wachsman MB (2010) Anti-Adenovirus Activity of Epiandrosterone and Dehydroepiandrosterone Derivatives. *Chemotherapy* 56(2):158-165.

Rose SR and Municchi G (1999) Six-hours and four-hours nocturnal sampling for growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12:167-173.

Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK and Hellman L (1975) 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 40(5):850-5.

Rüdiger HW (2004) Gesundheitliche Probleme bei Nacht- und Schichtarbeit sowie beim Jetlag. *Springer-Verlag Internist* 45:1021–1025.

Sachs L (1992) *Angewandte Statistik*. 7. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg.

Saggese G, Cesaretti G, Carlotti C, Cioni C and Bracaloni C (1993) The evaluation of 24-hour spontaneous GH secretion in short children: relationship between mean concentration and pulsatile parameters. *J Pediatr Endocrinol* 6:143-152.

Schmidt RF (1992) *Memorix Spezial Physiologie*. 1.Aufl. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 140:274.

Sivan Y, Laudon M, Tauman R and Zisapel N (2001) Melatonin production in healthy infants: evidence for seasonal variations. *Pediatr Res* 49(1):63-8.

Sonka J (1976) Dehydroepiandrosteron. Metabolic effects. *Acta Univ Carol, Praha* 71:146-171.

Spiliotis BE (1994) Growth hormone neurosecretory dysfunction: A disorder or a name In: Diagnostik des Wachstumshormonmangels: Aktuelle methodische und klinische Aspekte. In Ranke MB, Stolecke H, Hrsg. Ankum-Kettenkamp: Verlag Dokument+Bild, 99-106.

Stolecke H (1997) Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters, 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Springer- Verlag, 27-46, 91-129.

Stoll S and Müller WE (1996) Melatonin. Hormone or wonder drug?. Med Monatsschr Pharm 19(3):69-75.

Sugden D (1989) Melatonin biosynthesis in the mamma pineal gland. Experientia 45:922-932.

Suhner A and Steffen R (1997) Melatonin-klinische Aspekte in Prävention und Therapie. Ther Umsch 54:477-480.

Sulcová J, Hill M, Hampl R and Stárka L (1997) Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. J Endocrinol 154(1):57-62.

Tanner JM and Whitehouse RH (1976) Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. Arch Dis Child 51(3):170-179.

Tamarkin L, Baird CJ and Almeida OF (1985) Melatonin a coordinating for mammalian reproduction?. Science 227:714-720.

Thalange NK, Foster PJ, Gill MS, Price DA and Clayton PE (1996) Model of normal prepubertal growth. Arch Dis Child 75(5):427-31.

Tosini G and Fukuhara C (2002) The mammalian retina as a clock. Cell Tissue Res 309(1):119-26.

Tramontin AD and Brenowitz EA (2000) Seasonal plasticity in the adult brain. Trends Neurosci 23:251-258.

Trinchard Luga I and Waldhauser F (1989) The short term secretion pattern of human serum melatonin indicates apulsatile hormone release. *J Clin Endocrinol Metab* 69:663-669.

Tröster S (2009) Untersuchungen zur nächtlichen Spontansekretion des Enzymes Renin und der Hormone Wachstumshormon, Dehydroepiandrosteron und Melatonin bei kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen mit und ohne Wachstumshormonmangel und deren Abhängigkeit von den Schlafstadien, Dissertation, Friedrich- Schiller- Universität Jena.

Van Cauter E, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, Leproult R, Ofek G, L'Hermite-Balériaux M, Refetoff S, Turek FW and Van Reeth O (1994) Demonstration of rapid light-induced advances and delays of the human circadian clock using hormonal phase markers. *Am J Physiol* 266:E953–E963.

Veldhuis JD, Anderson SM, Shah N, Bray M, Vick T, Gentili A, Mulligan T, Johnson ML, Weltman A, Evans WS and Iranmanesh A (2001) Neurophysiological regulation and target-tissue impact of the pulsatile mode of growth hormone secretion in the human. *Growth Horm IGF Res* 11 Suppl A:25-37.

Vilser C (2002) Kleinwuchs im Kindes- und Jugendalter- Ursachen und therapeutische Möglichkeiten. *Ärztebl Thüring* 13(9):549-551.

Vimpani G, Vimpani A, Lidgard G, Cameron E and Farguhar J (1977) Prevalence of severe growth hormone deficiency. *BMJ* 2:427-430.

Voigt K (2004) Der Hypothalamus – das Zentrum, das lebenswichtige Funktionen steuert (Teil 3). *Glandula* 19(1-04):17-25.

Waldeyer A (2003) *Anatomie des Menschen* 17. Auflage, de Gruyter, 19.

Waldhauser F, Boepple PA, Schemper M, Mansfield MJ and Crowley WF Jr. (1991) Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age-matched prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 73:793-796.

Waldhauser F and Dietzel M (1985) Daily and annual rhythms in human melatonin secretion: role in puberty control. *Ann NY Acad Sci* 453:205-214.

Waldhauser F, Ehrhart B and Forster E (1993) Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging, and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroimmunoendocrine interactions. *Experientia* 49:671-681.

Waldhauser F and Steger H (1986) Changes in melatonin secretion with age and pubescence. *J Neural Transm Suppl* 21:183-197.

Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H, Zeitlhuber U, Waldhauser M and Wurtman RJ (1984) Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet* 1:362-365.

Webb SM and Puig- Domingo M (1995) Role of melatonin in health and disease. *Clinn Endocrinol Oxf* 42:221-234.

Weber E (1986) U-Test. In: *Grundriss der biologischen Statistik*. Gustav Fischer Verlag, Jena 184-190.

Wehr TA, Moul DE, Barbato G, Giesen HA, Seidel JA, Barker C and Bender C (1993) Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am J Physiol* 265:R846-R857.

Weaver DR (1998) The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms* 13(2):100-12.

Wehr TA (1997) Melatonin and seasonal rhythms. *J Biol Rhythms* 12:518-527.

Westphal U (1971) Steroid-protein interactions. *Monogr Endocrinol* 4:1-567.

Wever RA (1984) Properties of human sleep-wake cycles: parameters of internally synchronized free-running rhythms. *Sleep* 7:27-51.

Wever RA (1986) Characteristics of circadian rhythms in human functions. J Neural Transm Suppl 21:323-372.

Wilsky E (2004) Untersuchungen zur Melatonininsulfatausscheidung im Nachturin, der Melatonin- und Wachstumshormongesamtkonzentration im Plasma in der Nacht im Vergleich zum Schlaf bei gesunden normalgrossen Probanden und Kleinwüchsigen mit und ohne Wachstumshormonmangel im Alter von 5 bis 20 Jahren, Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Witt J and Trendelenburg C (1982) Gemeinsame Studie zur Erstellung von Richtwerten klinisch-chemischer Kenngrößen im Kindesalter. J Chem Clin Biochem 20:235-242.

Zadik Z, Chalew SA and Kowarski A (1992) The diagnostic value of integrated growth hormone secretion studies shorter than 24 hours in normal- and short-growing children. Horm Res 38(5-6):250-5.

Anhang

Anlage 1

Einverständniserklärung der Eltern (Informed written consent)

Helios Kreiskrankenhaus Gotha/Ohrdruf GmbH
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Heliosstraße 01 99867 Gotha

Einverständniserklärung

Im Rahmen der Diagnostik von Erkrankungen der hormonellen Regulation möchten wir für Kinder und Jugendliche Referenzbereiche (Normalwerte) für die nächtliche Spontansekretion von hypophysären Hormonen ermitteln. Das ist notwendig, um bei Patienten mit diesen Erkrankungen eine eindeutige Diagnose stellen zu können.

In der Literatur liegen bisher kaum Erkenntnisse darüber vor.

Die zuständige Ethikkommission hatte keine Einwände gegen diese Untersuchungen.

Heute bin ich / sind wir von _____ über die o.g. Untersuchung informiert worden.

Es wurden alle Fragen zu meiner / unserer Zufriedenheit beantwortet.

Ich bin / wir sind unterrichtet, dass zur Ermittlung der o.g. Parameter innerhalb von 12 Stunden alle 30 Minuten 2ml Venenblut mittels einer ConFlo™- Pumpe entnommen werden.

Es besteht die Möglichkeit, die Teilnahme zu verweigern.

Ich erkläre mich / wir erklären uns damit einverstanden, dass mein / unser Kind:

Vorname:

Familienname:

Geburtsdatum:

an dieser Untersuchung teilnimmt.

Gotha,

Unterschrift (Mutter, Vater, gesetzlicher Vertreter)

Unterschrift Studienleiter

Anlage 2

Einverständniserklärung der Ethikkommission

Eingegangen
★ 310394 ★
Redigt _____

ETHIK-KOMMISSION

Herrn
Dr. med. K.-P. Ullrich
Kinderklinik des
Kreiskrankenhauses Gotha
Erfurter Landstraße 35
99867 Gotha

Erfurt, den 23..März 1994

Sehr geehrter Herr Dr. Ullrich,

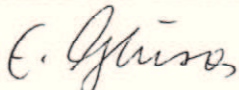
die Ethik-Kommission der ehemaligen Medizinischen Hochschule
Erfurt hat auf ihrer außerordentlichen Sitzung am 21. März
1994 über Ihr Vorhaben

**Untersuchungen zur spontanen Nachtsekretion hypophysärer
Hormone im Kindesalter bei Patienten mit hypophysär
diencephalen Erkrankungen zur Diagnostik. Dazu ist der
Vergleich zu nicht hormonell erkrankten Patienten in der
gleichen Altersstruktur notwendig.**

beraten.

Gegen die Durchführung der geplanten Studie bestehen keine
ethischen und berufsrechtlichen Einwände.
Die Ethik-Kommission möchte Sie aber bitten, in der Einver-
ständniserklärung das Wort "grundsätzlich" herauszunehmen.
Desweiteren bitten wir, die insgesamt abgenommene Blutmenge
korrekt anzugeben (bei 12 Stunden nur 6 ml?).
Den Schreibfehler in hypothalamische "Releasing"-Hormone
bitte korrigieren.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Erika Glusa
Vorsitzende der Ethik-Kommission

Anlage 3**Tabellen 28 bis 30**

Daten der Gruppe der gesunden Kinder sowie der Gruppen der kleinwüchsigen Kinder mit und ohne Wachstumshormonmangel

Tab. 28: Kontrollgruppe, Daten

Patientennummer	Initialen	Geschlecht	Alter	Pubertätsstadium	Blutentnahmezeitpunkt
S10	N. T.	W	12	P5	Okt 04
S26	F. P.	W	13	P4	Okt 99
S45	S. D.	M	14	P5	Jul 99
S51	E. R.	W	14	P4	Dez 01
S56	H. C.	W	14	P4	Aug 01
S62	B. S.	W	15	P4	Mrz 00
S67	B.S.	W	15	P4	Dez 00
S68	L.N.	W	15	P5	Sep 00
S69	O.S.	W	15	P4	Sep 00
S83	W.R.	W	15	P5	Apr 01
S84	L.Ch.	W	15	P5	Mai 07
S85	D.E.	M	16	P5	Jan 01
S94	Th.A.	M	16	P4	Aug 01
S106	M.R.	M	16	P3	Aug 01
S35	N. S.	W	16	P4	Okt 01
S47	S. S.	W	16	P5	Nov 01
S57	R. K.	M	17	P4	Okt 00
S58	D. J.	M	17	P4	Nov 01
S65	K.A.	M	17	P5	Jan 01
S78	N.C.	M	17	P5	Jul 00
S86	S.J.	M	17	P4	Sep 00
S88	S.A.	M	17	P5	Apr 02
S90	B.F.	W	17	P4	Dez 01
S95	H.M.	W	17	P4	Nov 07
S96	Sch.N.	W	17	P5	Aug 01
S97	H.F.	W	17	P4	Mai 09
S147	B.C.	M	18		Jan 01
S189	L.I.	M	18		Aug 01
S195	S.C.	M	21		Mrz 00
S222	L.I.	M	22		Mai 09

Tab. 29: Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel, Daten

Patientennummer	Initialen	Geschlecht	Alter	Pubertätsstadium	Blutentnahmezeitpunkt
S11	H. M.	m	3	P2	Mai 1999
S155	W.T.	m	4		Feb 2005
S172	C.C.	m	4		Feb 2006
S232	B.P.	m	4		Nov 2009
S76	B.K.	w	5	P1	Feb 2001
S210	V.L.-C.	w	5		Sep 2008
S211	R.A.	w	5		Sep 2008
S229	R.L.	m	5		Sep 2009
S125	R.R.	w	6	P1	Sep 2003
S187	M.J.	m	6		Mrz 2007
S233	T.Ch.	m	6		Nov 2009
S234	R.H.	m	6		Dez 2009
S215	B.J.	w	7		Nov 2008
S218	S.Ch.-C.	w	7		Dez 2008
S119	K.K.	w	7	P1	Apr 2003
S128	T.F.	w	7	P1	Sep 2003
S173	B.M.	m	7		Feb 2006
S159	H.F.	m	7		Mai 2005
S190	P.M.	m	7		Mai 2007
S204	R.V.	w	8		Apr 2008
S146	S.F.	m	8		Okt 2004
S230	R.S.	m	8		Sep 2009
S183	K.A.	w	9		Mrz 2007
S55	E. A.	w	9	P1	Aug 2000
S87	B.C.	w	9	P1	Aug 2001
S36	Z. F.	m	9	P1	Okt 1999
S171	L.M.	m	9		Jan 2006
S175	S.R.	m	9		Mrz 2006
S178	R.K.	m	9		Jun 2006
S43	H. F.	w	10	P1	Mrz 2000
S203	K.A.	w	10		Apr 2008
S06	M. R.	m	10	P1	Mai 1999
S52	H.O.	m	10	P1	Aug 2000
S116	L.I.	w	11	P1	Nov 2002
S213	K.A.	w	11		Okt 2008
S231	M.V.	w	11		Nov 2009
S34	B. H.	w	11	P2	Sep 1999
S109	K.J.	w	11	P1	Apr 2002
S100	S.D.	m	11	P1	Feb 2002
S101	H.M.	m	11	P1	Feb 2002
S117	L.M.	m	11	P1	Jan 2003
S219	S.E.	m	11		Feb 2009
S221	L.J.-F.	m	11		Feb 2009
S205	M.M.-M.	m	11		Jun 2008
S184	St.C.	w	12		Mrz 2007
S09	E. K.	w	12	P2	Mai 1999
S93	G.D.	m	12	P1	Okt 2001

Fortsetzung Tabelle 29:

S186	R.P.-U.	m	12		Mrz 2007
S131	S.D.	m	12	P1	Sep 2003
S132	S.Ch.	w	13	P2	Sep 2003
S142	S.S.	w	13		Jun 2004
S226	H.S.	w	13		Jul 2009
S71	K.Ch.	m	13	P1	Feb 2001
S212	K.Ph.	m	13		Okt 2008
S81	P.L.	m	13	P2	Apr 2001
S105	K.R.	m	13	P1	Apr 2002
S74	E.K.	w	14	P4	Feb 2001
S145	H.F.	w	14		Okt 2004
S32	H. D.	w	14	P4	Aug 1999
S49	B. J.	w	14	P2	Apr 2000
S130	G.K.	w	14	P2	Sep 2003
S156	K.C.	w	14		Mai 2005
S160	L.J.	w	14		Mai 2005
S133	L.M.	m	14	P1	Nov 2003
S03	M. R.	m	14	P1	Apr 1999
S08	H. N.	m	14	P3	Mai 1999
S31	T. S.	m	14	P1	Aug 1999
S174	B.F.	m	15		Feb 2006
S143	M.B.	m	15		Jun 2004
S104	G.K.	w	16	P3	Mrz 2002
S127	S.J.	w	16	P4	Sep 2003
S103	B.M.	m	16	P2	Mrz 2002
S118	K.R.	m	16	P3	Jan 2003
S139	K.C.	m	16	P3	Mrz 2004
S98	W.L.	w	17	P1	Dez 2001
S202	L.J.	w	17		Feb 2008
S92	E.M.	m	17	P4	Okt 2001
S12	P. R.	m	17	P5	Mai 1999
S107	T.C.	m	17	P3	Apr 2002
S191	Z.F.	m	17		Jun 2007
S193	B.Ch.	m	17		Jul 2007
S64	B. J.	m	18	P5	Okt 2000
S197	M.H.	m	18		Okt 2007
S129	H.S.	m	18	P4	Sep 2003
S161	P.L.	m	18		Jun 2005
S164	S.H.	m	18		Jul 2005
S227	Sch.D.	m	18		Jul 2009
S170	S.J.	w	19		Jan 2006
S121	H.M.	m	19	P4	Apr 2003
S168	B.M.	m	19		Aug 2005
S225	B.Ch.	m	19		Jul 2009
S82	S.D.	w	20	P5	Jul 2001
S157	W.L.	m	21		Mai 2005
S192	B.M.	m	21		Jun 2007
S228	D.S.	m	23		Aug 2009

Tab. 30: Gruppe der kleinwüchsigen Patienten ohne Wachstumshormonmangel, Daten

Patientennummer	Initialen	Geschlecht	Alter	Pubertätsstadium	Blutentnahmezeitpunkt
S46	E. P.	m	4	P1	Mrz 2000
S44	T. F.	w	4	P1	Mrz 2000
S208	O.M.	w	4		Jul 2008
S134	D.A.	w	5	P1	Jan 2004
S194	B.P.	m	6		Nov 2007
S80	H.T.	m	6	P1	Apr 2001
S111	E.P.	m	6	P1	Jul 2002
S150	G.F.	m	7		Nov 2004
S07	B. C.	w	7	P1	Mai 1999
S220	H.W.	m	8		Feb 2009
S24	W.M.	m	8	P1	Jun 1999
S27	A. P.	m	8	P1	Jul 1999
S165	G.M.	m	8		Jul 2005
S138	K.K.	w	8	P1	Mrz 2004
S216	S.K.-D.	w	8		Nov 2008
S154	S.F.	m	9		Feb 2005
S181	K.S.	m	9		Jan 2007
S02	B. C.	m	9	P1	Apr 1999
S04	F. A.	m	9	P1	Apr 1999
S33	T. M.	m	9	P1	Sep 1999
S214	S.E.	w	9		Okt 2008
S73	H.R.	m	10	P1	Feb 2001
S89	W.M.	m	10	P1	Okt 2001
S217	U.F.	m	10		Dez 2008
S206	P.Ch.	m	10		Jul 2008
S209	K.E.	m	10		Sep 2008
S01	H. S.	w	10	P1	Apr 1999
S38	S. M.	m	11	P1	Okt 1999
S40	M. M.	m	11	P2	Dez 1999
S77	F.A.	m	11	P1	Feb 2001
S115	J.C.	m	11	P1	Nov 2002
S30	B. B.	m	11	P2	Aug 1999
S136	W.M.	w	11	P1	Jan 2004
S180	M.J.	w	11		Jan 2007
S124	G.S.	w	11	P1	Jul 2003
S75	F.Ch.	m	12	P1	Feb 2001
S114	N.D.	m	12	P2	Nov 2002
S185	T.B.	m	12		Mrz 2007
S61	U. O.	m	12	P1	Sep 2000
S167	F.F.	m	12		Aug 2005
S224	G.M.	m	12		Mai 2009
S54	R. J.	w	12	P2	Aug 2000
S59	H. S.	w	12	P2	Sep 2000
S141	L.S.	w	12		Jun 2004
S223	H.J.	w	12		Mai 2009
S37	B. R.	m	13	P3	Okt 1999

Fortsetzung Tabelle 30:

S137	B.D.	m	13	P1	Mrz 2004
S13	W. C.	m	13	P1	Mai 1999
S21	D. C.	m	13	P1	Mai 1999
S135	F.N.	w	13	P3	Jan 2004
S149	S.S.	w	13		Nov 2004
S53	R. A.	w	13	P2	Aug 2000
S60	H. N.	w	13	P3	Sep 2000
S108	G.J.	w	13	P1	Apr 2002
S153	W.M.	m	14		Feb 2005
S28	D. E.	m	14	P3	Jul 1999
S122	S.D.	m	14	P3	Mai 2003
S179	L.Th.	m	14		Jun 2006
S41	G. F.	w	14	P3	Dez 1999
S102	B.S.	w	14	P3	Feb 2002
S144	H.J.	w	14		Jun 2004
S151	M.H.	m	15		Nov 2004
S25	T. M.	m	15	P4	Jul 1999
S177	S.M.	w	15		Mai 2006
S91	D.Ch..	m	16	P1	Okt 2001
S148	S.D.	m	16		Nov 2004
S201	G.M.	m	16		Nov 2007
S120	B.R.	m	16	P3	Apr 2003
S166	S.A.	m	16		Jul 2005
S196	B.D.	m	17		Okt 2007
S126	W.C.	m	18	P4	Sep 2003
S162	Z.R.	m	18		Jun 2005
S207	S.P.	m	18		Jul 2008
S123	W.D.	w	19	P3	Jul 2003
S169	D.C.	m	20		Nov 2005

Anlage 4**Tabellen 31 bis 33**

Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion (20:00 bis 08:00 Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml), Dehydroepiandrosteron (ng/ml) und Melatonin (pg/ml) bei Gesunden und kleinwüchsigen Patienten mit und ohne Wachstumshormonmangel

Tab. 31: Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion (20:00 bis 08:00 Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml)

Pat.-Nr.	Gruppe	20:00-20:30	20:30-21:00	21:00-21:30	21:30-22:00	22:00-22:30	22:30-23:00	23:00-23:30	23:30-00:00	00:00-00:30	00:30-01:00	01:00-01:30	01:30-02:00	02:00-02:30	02:30-03:00	03:00-03:30	03:30-04:00	04:00-04:30	04:30-05:00	05:00-05:30	05:30-06:00	06:00-06:30	06:30-07:00	07:00-07:30	07:30-08:00
S1	3	k.A.	k.A.	8,57	1,90	0,94	16,5	25,1	16,9	4,74	2,44	12,7	10,3	4,40	3,62	1,35	2,34	12,9	3,75	0,92	0,68	0,59	0,67	k.A.	k.A.
S2	3	k.A.	k.A.	0,05	5,47	15,8	8,13	1,81	1,72	0,17	6,10	6,24	1,87	0,02	1,02	0,49	1,65	2,53	0,90	0,62	0,96	0,31	0,41	k.A.	k.A.
S3	2	k.A.	k.A.	1,21	0,61	0,64	3,67	4,74	3,93	1,92	0,70	0,45	2,09	3,16	2,36	3,50	1,22	0,22	0,36	3,92	3,57	1,21	0,36	k.A.	k.A.
S4	3	k.A.	k.A.	0,86	1,57	1,62	2,37	18,1	18,6	4,28	1,66	0,90	9,50	12,2	4,86	3,08	16,6	12,5	3,70	1,37	1,13	2,27	1,83	k.A.	k.A.
S6	2	k.A.	k.A.	7,90	2,32	0,89	0,40	0,42	1,06	0,64	0,23	0,44	3,31	11,5	6,05	1,51	0,61	0,18	0,54	1,44	0,70	0,32	0,32	k.A.	k.A.
S7	3	k.A.	k.A.	3,90	2,12	11,0	8,35	7,42	2,85	2,09	1,64	6,60	7,32	3,32	1,87	2,33	2,05	1,41	1,81	3,93	3,81	1,63	1,45	k.A.	k.A.
S8	2	k.A.	k.A.	7,25	1,42	0,62	5,53	10,1	2,87	2,23	6,11	2,43	2,02	6,63	4,65	2,23	0,65	0,78	4,67	2,58	0,64	0,20	0,11	k.A.	k.A.
S9	2	k.A.	k.A.	1,60	0,90	0,70	0,70	1,70	4,30	2,80	2,70	1,70	1,40	1,20	2,20	2,60	1,50	0,70	0,60	1,20	2,60	0,90	0,70	k.A.	k.A.
S13	3	k.A.	k.A.	4,34	14,9	10,5	4,19	2,04	1,34	0,45	1,18	9,30	20,9	11,8	5,79	7,03	3,09	2,99	2,15	1,71	2,42	0,70	0,29	0,72	k.A.
S21	3	k.A.	k.A.	0,60	0,70	16,7	26,3	12,0	4,40	10,0	12,8	6,60	1,50	0,80	0,90	0,60	0,80	0,70	0,70	12,6	4,30	0,90	0,60	k.A.	k.A.
S24	3	3,30	1,20	0,60	0,60	0,70	6,00	5,20	2,70	6,60	3,70	1,10	0,70	2,00	14,3	4,60	1,10	0,90	5,30	1,70	0,70	0,60	0,50	0,50	0,60
S25	3	3,00	0,80	0,60	0,70	14,9	68,1	50,3	9,70	24,6	14,1	8,50	5,90	1,40	0,90	1,40	2,20	16,8	15,1	6,10	2,00	0,80	0,70	0,60	0,60
S26	1	2,10	2,30	0,60	0,60	13,2	16,0	21,0	17,3	12,8	10,9	9,30	7,00	3,70	2,90	1,10	0,70	1,30	3,30	1,50	0,70	0,60	0,60	0,80	5,00
S27	3	14,7	3,00	0,80	64,0	1,20	4,90	3,60	1,10	1,00	3,20	1,50	9,00	5,30	1,20	0,90	1,40	9,50	3,90	1,20	0,80	0,90	1,30	11,9	8,10
S28	3	1,50	0,70	0,70	0,90	10,1	9,10	10,5	10,5	5,10	5,90	7,60	7,00	8,40	9,40	10,2	4,90	1,80	2,70	5,00	1,90	0,90	0,70	0,70	12,0
S30	3	0,70	0,60	0,60	0,60	14,8	51,1	25,4	6,50	1,40	1,20	1,60	4,30	1,40	0,70	0,80	0,60	0,60	1,70	4,40	0,70	0,40	0,50	0,50	0,50
S31	2	0,60	0,40	0,50	0,40	0,50	0,70	3,90	4,70	1,40	2,50	0,90	0,70	3,00	1,20	1,20	4,60	3,10	0,90	0,60	2,10	0,60	0,20	0,60	0,60
S32	2	1,30	6,02	4,25	3,03	0,55	0,54	1,84	1,19	1,43	1,21	0,49	0,46	0,55	2,92	1,68	0,66	0,53	0,39	2,69	5,00	0,90	0,56	0,47	0,46
S33	3	0,50	0,50	0,40	1,70	16,4	14,6	13,0	11,8	5,00	0,90	2,20	6,00	1,40	0,60	3,80	6,40	1,20	0,60	0,50	0,50	0,50	0,50	0,40	0,40
S34	2	0,45	0,45	0,49	0,54	0,73	4,64	3,33	0,98	0,80	0,67	0,62	0,57	0,65	0,77	0,58	0,57	0,83	0,88	0,58	0,55	0,55	1,19	0,73	0,59
S35	1	1,30	0,70	0,60	0,60	0,60	0,60	7,60	16,3	12,1	9,80	6,40	2,50	0,80	0,70	0,70	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
S36	2	0,50	0,50	0,50	0,50	0,60	0,60	0,50	0,60	0,60	0,50	0,50	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,50	0,50	0,50	0,60	0,60	0,60
S37	3	5,10	10,2	1,90	0,80	4,40	16,8	10,9	13,6	12,1	22,3	8,10	10,0	6,10	7,70	5,90	6,10	2,70	0,80	2,80	8,40	6,10	5,60	5,80	2,20
S38	3	12,6	8,80	3,40	0,80	5,80	2,50	0,70	2,90	9,30	14,9	16,1	7,10	4,00	5,90	2,20	0,70	0,60	0,60	0,60	0,50	1,70	20,5	1,10	7,50
S40	3	3,20	1,60	0,50	0,50	0,50	1,70	3,10	1,20	15,4	47,7	20,5	8,60	2,90	0,70	0,60	10,7	20,5	5,40	1,80	0,70	3,40	0,60	0,40	0,40
S41	3	0,90	0,60	0,60	0,60	3,70	5,90	19,2	20,5	19,7	5,70	2,20	0,90	1,30	5,60	2,60	0,80	0,70	0,80	2,20	0,80	0,60	1,00	12,3	3,00
S43	2	0,60	0,60	0,60	0,70	0,70	0,60	0,60	0,60	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,80	0,70	0,80	0,80	0,80	0,80	0,70	0,70	0,70	k.A.	k.A.
S44	3	16,2	9,80	2,70	2,50	3,00	3,40	7,90	2,00	0,80	2,60	3,50	2,00	0,90	0,60	0,90	5,60	3,70	2,90	0,80	0,70	3,90	1,80	0,80	3,30
S45	1	0,90	15,0	91,0	91,0	46,6	11,8	3,70	2,10	2,20	1,30	0,80	0,70	0,80	0,70	0,80	0,70	12,5	91,0	57,2	8,60	4,10	2,30	1,60	0,70
S46	2	3,80	2,30	6,40	8,50	9,40	6,80	6,00	4,90	3,90	2,00	9,90	13,3	9,20	9,50	5,90	5,30	8,50	2,80	1,40	1,80	0,80	4,00	1,50	0,90
S47	1	0,70	4,10	6,30	3,80	2,80	1,80	8,00	10,5	7,10	4,90	1,50	0,70	0,60	0,60	0,30	0,60	0,60	0,60	0,60	0,70	0,60	0,70	7,10	3,50

Fortsetzung Tabelle 31:

S49	2	0,60	0,80	3,10	2,70	1,00	0,70	2,30	3,40	2,50	1,70	2,00	1,00	0,70	2,40	2,10	1,60	1,80	0,80	1,90	2,60	0,80	0,60	0,90	k.A.
S51	3	0,60	5,10	7,40	2,50	0,70	0,60	0,70	0,80	2,00	9,20	85,4	19,0	4,60	1,20	0,90	0,70	0,80	0,70	0,70	0,60	0,70	0,60	0,70	0,70
S52	2	0,77	2,71	0,79	0,63	1,77	1,36	0,64	0,58	0,56	0,57	1,34	1,54	0,66	0,58	0,56	0,75	1,55	0,80	0,60	0,94	2,21	1,11	0,79	0,92
S53	3	0,60	0,60	0,70	8,40	6,00	1,80	0,70	6,30	19,1	24,4	17,1	15,7	7,70	2,80	3,90	8,60	2,90	1,50	1,40	0,90	9,30	5,70	1,40	0,90
S54	3	0,60	0,60	3,20	5,60	1,40	5,00	22,8	20,0	18,7	13,8	3,80	3,40	7,60	3,20	0,90	3,60	7,80	2,10	0,80	6,00	3,70	0,90	0,70	0,60
S55	2	0,80	0,80	0,70	5,00	4,50	1,00	0,60	1,10	7,00	3,10	0,80	0,70	0,90	2,10	0,70	0,60	0,90	1,30	1,10	0,60	0,40	1,00	0,60	k.A.
S56	1	0,60	2,80	2,50	3,80	1,50	0,70	0,80	3,00	11,1	17,0	11,1	6,60	5,60	2,70	2,70	1,70	0,90	0,70	0,70	1,20	0,20	0,20	0,60	3,50
S57	1	1,10	2,70	1,20	0,70	0,20	0,60	2,20	4,10	5,30	10,9	1,50	0,50	0,20	0,80	0,70	0,80	3,40	0,20	2,50	0,80	0,60	0,60	0,60	1,20
S58	1	0,60	0,90	3,40	3,10	1,80	0,70	1,50	2,30	3,10	3,20	3,50	5,90	3,50	1,40	0,70	2,10	4,70	9,00	4,60	2,10	1,40	1,20	3,40	3,00
S59	3	10,0	3,80	1,00	0,70	13,7	6,40	5,10	1,60	16,5	20,5	14,2	9,80	4,30	1,40	0,00	3,10	11,5	3,00	0,70	0,60	0,50	0,60	2,60	8,80
S60	3	2,50	0,60	0,50	0,60	0,20	7,20	8,60	15,9	91,0	9,20	13,9	2,90	1,20	2,20	11,6	64,1	15,5	2,90	0,80	0,60	0,60	0,60	0,50	0,60
S61	3	0,50	1,30	13,6	8,00	2,60	10,0	10,4	12,6	8,10	1,90	0,80	5,70	8,50	3,20	0,80	7,90	15,9	3,10	0,80	0,60	2,70	0,70	0,50	0,50
S62	1	0,60	4,10	2,50	0,70	0,50	0,50	0,50	1,90	7,50	12,8	11,0	3,60	0,90	0,60	1,20	1,30	1,30	0,70	0,60	0,60	0,50	0,50	0,90	5,30
S64	2	0,50	1,00	1,60	0,80	0,60	0,50	0,50	0,50	2,70	9,70	8,40	3,60	0,90	0,60	0,50	0,50	0,70	0,70	0,80	0,60	0,60	0,50	0,50	0,50
S65	1	6,00	2,50	0,90	0,60	0,90	5,00	4,00	12,7	14,3	6,20	3,00	0,90	0,80	0,70	0,80	1,50	0,70	0,70	0,20	0,20	0,20	0,70	k.A.	k.A.
S67	1	9,60	6,90	2,20	0,80	0,60	0,60	1,30	5,60	2,70	0,80	0,60	0,60	0,60	0,60	0,80	6,00	2,00	0,70	0,60	0,70	0,60	0,60	0,60	0,60
S68	1	0,60	0,70	12,9	11,4	10,3	9,90	14,4	18,6	10,4	7,40	3,40	1,30	0,70	0,70	0,60	0,60	0,70	0,70	0,70	0,60	2,30	22,6	16,9	6,30
S69	1	0,70	0,70	0,60	6,00	23,0	12,9	3,90	1,10	0,70	0,70	1,30	13,9	18,2	16,7	6,00	1,40	0,90	0,50	0,70	0,70	0,60	0,60	0,70	0,80
S71	2	0,60	1,10	0,80	0,60	0,80	0,70	0,70	0,70	0,60	0,60	0,70	0,60	0,60	0,60	0,80	1,10	0,70	0,60	0,60	0,80	0,90	0,60	0,70	0,70
S73	3	4,50	4,20	1,00	1,30	13,7	17,0	8,40	4,30	1,80	0,70	3,60	2,80	0,70	0,60	0,60	0,60	0,60	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S74	2	0,90	0,90	0,70	1,40	3,40	2,80	3,70	3,70	5,50	5,90	6,10	3,50	2,50	4,00	4,20	2,70	3,50	4,10	3,00	1,60	0,80	0,70	0,70	2,90
S75	3	2,80	7,90	2,40	0,90	0,80	21,5	8,70	15,7	5,70	1,60	1,90	9,80	16,2	2,80	7,30	1,40	0,90	0,70	3,50	5,90	1,30	0,80	0,60	0,60
S76	2	1,10	2,60	0,90	0,20	3,00	8,70	9,00	7,10	5,10	2,90	1,80	1,10	2,00	2,40	0,20	0,20	3,00	1,80	1,40	6,50	2,80	0,60	0,20	0,20
S77	2	1,10	8,00	2,80	0,90	3,90	4,80	2,30	1,30	2,20	4,10	8,90	10,0	3,20	0,60	1,20	4,40	2,90	1,00	1,90	0,20	3,70	0,70	0,20	0,20
S78	1	1,30	5,90	5,70	3,10	1,00	0,20	0,60	1,14	4,60	6,30	3,60	1,80	1,20	1,00	0,20	0,20	0,20	4,60	4,00	0,80	0,20	0,20	0,20	3,00
S80	3	3,20	0,70	0,40	6,70	20,0	17,0	5,10	4,00	7,40	5,40	1,50	0,50	0,20	0,20	0,80	6,80	8,20	2,90	0,90	2,70	0,20	0,20	1,40	0,30
S81	2	0,40	6,40	4,10	0,60	0,20	2,60	9,90	8,30	2,80	2,10	1,70	0,90	0,40	0,20	0,20	2,90	11,5	7,10	1,20	0,30	0,20	0,20	0,20	1,10
S82	2	4,80	5,10	1,20	0,30	0,30	1,70	3,70	2,60	2,30	2,90	2,40	1,70	1,30	0,60	1,20	1,50	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S83	1	0,30	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	4,70	11,3	9,50	4,60	0,60	0,60	0,20	0,20	0,20	0,20	0,90	0,20	0,20	0,20
S84	1	0,20	0,20	0,20	0,20	0,80	3,80	4,10	1,20	0,30	3,10	7,60	8,40	11,8	5,30	1,20	0,50	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
S85	1	4,06	6,78	2,38	0,84	n.n.	0,23	4,75	16,6	12,8	5,14	3,57	3,27	2,67	1,28	1,39	3,92	2,49	1,26	1,83	0,79	1,12	2,98	1,23	0,42
S86	1	12,6	11,8	3,44	1,42	5,53	17,5	15,6	7,43	2,84	4,09	3,85	2,21	1,04	0,71	0,78	0,57	1,57	2,40	1,30	0,38	0,24	1,50	6,28	6,01
S87	2	k.A.	0,93	0,27	0,90	n.n.	n.n.	0,72	0,47	0,26	n.n.	n.n.	1,46	2,48	1,73	0,38	n.n.	n.n.	n.n.	0,47	4,57	3,75	1,00	0,33	1,98

Fortsetzung Tabelle 31:

S88	1	0,29	4,09	1,54	0,26	n.n.	2,71	>20,0	>20,0	>20,0	17,9	12,9	6,98	1,99	0,69	1,25	5,24	2,42	2,28	1,54	0,74	1,35	14,0	4,78	1,18
S89	3	k.A.	1,28	2,99	0,78	0,29	5,86	16,2	5,52	1,92	1,41	1,32	0,51	n.n.	0,46	1,07	0,95	0,26	7,56	11,2	2,39	0,78	0,26	2,10	1,48
S90	1	3,68	4,41	4,57	2,53	1,93	0,88	0,32	1,13	8,77	13,5	5,01	2,31	8,34	7,46	9,20	10,8	5,22	2,42	1,90	0,34	0,53	0,73	0,22	0,23
S91	3	0,36	n.n.	2,13	10,9	13,5	8,77	6,72	3,66	1,21	0,34	0,24	2,24	2,31	1,06	0,30	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,41	n.n.	n.n.	1,33
S92	2	n.n.	3,72	2,22	0,49	0,25	3,54	2,74	0,94	0,38	0,96	1,89	1,28	0,42	n.n.	0,31	0,30	3,58	8,85	3,33	1,18	0,31	n.n.	0,53	1,91
S93	2	n.n.	n.n.	n.n.	4,72	6,04	1,70	0,41	2,13	7,09	7,49	4,30	0,97	0,29	0,59	2,42	2,80	0,37	0,04	n.n.	5,46	6,14	0,81	0,16	0,01
S94	1	6,91	8,47	2,04	0,52	4,60	9,77	2,97	1,54	8,97	7,50	1,90	0,62	0,89	4,43	1,98	0,37	0,06	0,01	1,39	12,0	8,97	1,57	0,45	0,15
S95	1	10,5	21,4	17,9	6,68	2,00	0,95	5,68	6,00	1,64	2,92	10,3	9,84	6,25	1,59	2,66	7,77	7,10	3,88	0,98	0,19	0,23	0,26	2,72	6,26
S96	1	0,15	4,65	5,78	2,97	1,20	1,54	8,95	9,83	5,91	5,17	3,81	1,43	4,57	0,14	0,13	0,13	3,11	0,52	4,86	5,41	6,01	0,40	5,85	5,91
S97	1	3,22	1,92	0,72	0,14	3,40	7,98	10,2	7,55	4,87	4,52	2,89	1,44	0,96	0,34	0,46	0,34	5,17	7,42	6,30	3,29	1,47	1,47	0,80	0,14
S98	2	1,41	0,89	0,16	0,10	0,56	0,07	n.n.	n.n.	0,14	0,41	0,11	0,93	0,30	0,04	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,19	0,04	1,32	1,89	0,28
S100	2	3,12	0,97	0,59	4,85	1,69	0,51	0,11	0,39	2,31	0,69	0,12	1,91	5,69	3,46	1,40	0,35	0,36	1,68	0,77	0,31	0,87	1,75	0,72	0,19
S101	2	5,65	1,97	2,50	7,60	5,42	3,64	3,13	1,88	1,73	6,44	4,42	2,10	1,09	0,67	3,30	1,20	0,42	4,07	3,94	1,38	0,63	0,19	0,23	0,11
S102	3	0,43	14,4	8,04	3,25	12,0	7,91	2,05	2,10	5,74	14,9	15,1	9,05	2,74	4,15	6,50	1,93	0,53	0,13	0,63	2,15	7,97	2,00	0,40	0,12
S103	2	0,46	4,63	1,17	0,23	1,58	11,4	10,4	3,46	2,99	0,84	0,59	1,08	3,58	0,65	0,10	n.n.	n.n.	6,54	8,34	1,68	0,59	0,09	n.n.	0,05
S104	2	1,26	0,90	4,68	5,13	8,15	3,82	5,40	8,16	8,66	6,69	8,39	4,17	1,60	1,20	3,98	6,49	5,18	2,99	1,49	1,83	0,84	0,31	0,67	6,04
S105	2	0,32	0,14	0,02	0,05	n.n.	0,45	2,24	3,27	1,93	0,67	0,33	0,62	2,42	3,71	2,26	0,82	0,06	1,27	1,27	0,28	n.n.	0,21	3,06	1,75
S106	1	0,06	12,2	44,6	32,7	17,2	11,8	11,0	3,94	1,17	0,35	0,26	0,04	0,50	0,22	0,82	0,32	0,13	0,09	0,18	n.n.	0,15	n.n.	n.n.	0,06
S107	2	0,56	0,15	0,16	0,04	0,05	n.n.	1,12	1,28	6,41	11,2	13,1	7,89	2,77	0,68	0,36	0,32	1,87	4,28	2,87	1,04	1,10	0,38	0,04	0,06
S108	3	0,84	0,72	0,25	0,04	0,09	2,49	16,8	16,0	9,84	3,81	1,59	3,64	4,71	1,51	0,63	2,31	14,7	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.
S109	2	1,49	3,65	0,55	0,28	2,58	9,37	4,44	4,26	8,10	1,99	0,53	0,51	0,52	0,61	3,86	4,86	1,10	0,24	0,14	0,07	0,03	0,00	z.w.M.	z.w.M.
S111	2	5,55	1,53	3,39	12,5	6,39	1,67	4,77	4,22	1,11	0,33	3,99	3,15	0,53	2,05	0,58	3,98	15,8	4,62	1,18	2,87	0,99	0,64	z.w.M.	z.w.M.
S114	3	4,65	2,41	0,41	0,13	6,16	9,59	7,20	3,99	1,05	0,13	n.n.	0,60	5,26	2,35	0,66	1,19	0,19	0,48	0,02	0,37	1,91	0,17	n.n.	0,04
S115	3	n.n.	n.n.	0,01	0,11	9,53	19,9	9,65	3,84	1,59	0,79	2,92	1,11	3,80	2,93	0,98	6,92	2,39	0,80	2,71	5,26	0,15	0,17	0,33	1,33
S116	2	6,39	4,86	1,12	0,29	0,13	2,89	3,46	1,96	0,68	1,33	0,29	0,13	0,41	3,20	3,31	0,65	0,36	2,33	0,52	0,11	0,25	0,78	0,12	0,70
S117	2	0,06	1,19	4,19	3,88	3,25	2,98	3,39	0,94	0,19	0,11	0,05	1,89	8,41	7,00	1,86	0,47	0,19	0,08	0,32	0,35	0,11	0,06	0,08	0,19
S118	2	0,58	0,52	0,18	0,12	0,09	0,16	0,77	3,11	5,23	1,84	1,03	1,17	5,26	3,81	0,68	0,32	0,11	0,58	0,17	0,04	0,03	0,03	0,06	0,07
S119	2	2,02	0,54	0,46	3,84	5,59	3,08	2,16	4,04	2,35	2,13	4,29	2,83	4,47	2,21	0,59	3,12	6,24	2,55	0,94	0,35	0,67	1,35	1,80	0,62
S120	3	0,16	0,11	0,26	1,47	8,85	15,7	14,3	29,2	15,1	4,72	3,29	12,3	16,1	6,15	2,27	2,35	0,60	0,44	1,39	1,18	0,43	0,09	0,03	0,16
S121	2	0,10	0,33	0,08	0,03	0,25	3,97	5,57	4,93	4,10	6,21	1,86	0,83	0,22	0,06	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	1,76	1,05	0,19	n.n.	n.n.
S122	3	8,05	5,74	1,69	0,47	n.n.	4,59	16,3	11,3	4,89	7,25	5,33	6,40	2,64	0,83	1,12	1,98	0,33	0,58	3,84	2,16	0,18	n.n.	n.n.	0,20
S123	3	z.w.M.	1,61	15,5	24,6	17,2	29,9	20,0	7,34	2,55	1,42	0,92	3,02	2,18	0,62	0,72	7,23	12,5	5,57	1,89	3,38	0,85	0,20	0,16	16,5
S124	3	0,51	6,40	1,63	0,36	0,19	10,9	12,3	3,39	1,36	5,97	16,4	9,95	3,76	1,72	1,00	1,22	1,46	1,26	4,80	1,15	0,20	0,05	0,11	0,87

Fortsetzung Tabelle 31:

S125	2	0,79	1,40	0,36	0,00	4,08	6,93	4,76	4,84	3,42	0,86	0,61	7,04	4,76	3,50	1,06	3,10	2,81	1,37	0,87	0,45	0,21	0,27	2,95	0,79
S126	3	n.n.	2,11	2,06	1,34	0,77	0,91	0,16	n.n.	k.A.	8,93	11,0	7,31	k.A.	0,97	1,25	3,44	1,81	2,24	2,26	0,40	2,14	0,69	0,38	2,54
S127	2	1,07	0,24	0,17	1,04	3,46	1,82	0,58	3,62	7,70	5,77	4,33	0,66	0,08	0,02	n.n.	0,01	3,68	6,54	1,71	0,31	0,41	n.n.	0,07	n.n.
S128	2	4,22	3,25	0,48	0,09	0,05	0,04	9,79	12,5	2,11	0,48	0,08	0,06	0,34	0,29	0,04	0,04	1,72	0,94	0,11	2,88	0,67	0,59	0,13	0,01
S129	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,03	n.n.	n.n.
S130	2	3,01	3,70	0,90	3,31	5,43	1,34	0,59	0,45	2,90	6,29	2,87	3,33	1,94	0,33	0,31	0,17	0,20	1,56	2,32	2,35	0,44	0,15	0,08	0,82
S131	2	1,88	4,56	0,04	0,94	2,26	4,13	2,85	3,35	0,95	0,05	2,37	1,01	0,94	0,56	1,23	2,61	5,76	3,33	0,49	0,82	0,51	n.n.	0,19	n.n.
S132	2	0,03	5,69	8,21	2,51	0,56	0,01	0,01	3,66	5,62	1,50	0,18	0,00	2,45	9,26	11,8	0,25	0,64	3,30	1,86	0,22	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
S133	2	1,95	0,03	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	8,25	15,2	7,83	1,91	0,99	2,01	1,48	5,58	1,67	0,33	0,25	n.n.	n.n.	1,94	12,2	4,25	0,91
S134	3	1,94	0,41	3,99	10,7	11,4	11,3	10,3	8,65	7,77	4,74	2,61	3,23	2,48	3,45	1,69	1,66	0,42	0,01	0,37	2,41	4,27	5,59	6,97	3,85
S135	3	0,10	n.n.	5,98	25,0	19,3	7,68	8,12	13,3	3,62	3,15	2,41	2,43	1,47	0,26	2,01	0,66	5,72	9,25	7,32	6,07	1,10	0,43	8,59	16,2
S136	2	4,98	8,25	1,76	0,35	0,05	0,17	10,3	11,7	7,14	2,76	0,92	0,30	0,18	0,11	2,17	13,7	6,90	1,55	0,58	1,29	0,48	n.n.	n.n.	n.n.
S137	2	0,70	0,33	n.n.	n.n.	n.n.	0,79	13,6	13,8	6,65	2,38	8,93	10,6	6,43	1,91	0,56	0,10	0,95	6,04	6,65	1,80	0,40	n.n.	n.n.	n.n.
S138	2	n.n.	n.n.	2,40	10,0	8,96	7,23	7,08	4,63	5,29	5,21	2,99	1,22	0,45	2,75	5,86	2,91	1,90	5,21	3,22	0,62	0,04	n.n.	0,10	1,44
S139	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	1,76	4,79	1,14	0,10	0,82	2,51	0,94	0,09	n.n.	n.n.	0,43	3,15	2,26	0,27	n.n.	0,45	4,61	4,71	1,11	n.n.
S141	3	3,64	11,5	5,13	1,10	0,47	3,66	19,1	13,9	9,36	4,44	2,38	0,74	0,48	0,18	3,39	12,0	5,21	1,60	1,40	0,46	0,09	k.A.	0,04	0,03
S142	2	0,04	n.n.	0,08	2,71	5,03	7,20	3,71	2,00	0,53	0,26	4,85	3,01	0,46	0,13	0,20	5,80	6,15	0,86	1,47	0,76	0,10	0,05	0,02	0,19
S143	2	0,21	2,38	4,12	0,84	0,20	3,07	3,55	2,37	1,49	1,14	3,28	2,81	3,90	2,28	2,06	1,46	2,58	0,91	0,81	0,22	1,23	0,98	0,39	0,46
S144	3	0,06	2,33	10,1	5,95	1,35	1,18	11,0	14,4	16,6	14,9	8,76	6,74	1,86	0,56	2,00	3,05	2,22	4,24	0,71	1,10	2,19	0,39	0,10	0,05
S145	2	0,06	0,05	0,07	0,10	0,06	0,05	0,05	0,06	0,06	0,04	0,06	0,04	0,04	0,07	0,05	0,10	0,08	0,04	0,08	0,09	0,10	0,10	0,06	0,06
S146	2	0,31	0,73	0,28	0,15	0,14	1,10	1,63	1,29	0,38	0,10	0,11	0,36	0,81	0,72	0,80	0,74	0,73	0,15	1,80	2,90	0,62	0,23	0,07	0,05
S147	1	2,56	2,27	5,35	2,60	0,80	1,37	13,1	23,0	15,0	12,6	7,21	z.w.M.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S148	3	0,23	4,25	5,93	2,22	0,57	0,18	14,8	31,7	18,3	6,22	3,82	10,6	9,52	5,37	3,57	2,87	5,44	2,80	3,72	1,14	0,34	0,14	0,57	0,32
S149	3	n.n.	n.n.	1,20	10,1	13,6	14,1	8,96	5,65	2,64	1,15	0,37	0,27	0,83	8,77	8,57	1,95	1,71	9,01	5,50	1,52	0,37	0,16	0,07	2,50
S150	3	5,07	2,08	0,46	5,07	9,94	8,73	4,97	2,16	1,58	4,74	5,05	2,91	0,71	0,48	1,87	4,50	2,10	0,66	0,51	4,01	0,94	0,26	0,06	0,26
S151	3	2,31	0,58	0,49	3,87	6,42	2,46	0,89	8,22	15,2	8,76	3,62	k.A.	3,19	2,85	2,94	0,98	k.A.	0,70	4,29	5,05	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S153	3	6,77	13,2	4,16	1,32	1,14	1,19	2,55	5,32	13,9	13,2	10,8	12,2	8,72	11,2	7,33	2,85	0,86	0,35	4,67	6,79	1,58	0,36	0,35	0,66
S154	3	4,33	1,11	0,37	9,59	19,5	17,9	4,09	2,70	1,19	4,76	k.A.	1,75	0,66	4,34	5,37	1,76	0,80	0,52	n.n.	0,15	5,06	1,23	0,44	3,01
S155	2	0,50	0,14	n.n.	n.n.	1,63	1,72	1,86	1,62	0,76	n.n.	n.n.	6,02	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S156	2	1,99	4,70	6,01	4,04	2,34	0,81	0,15	6,92	9,25	4,43	7,44	5,89	1,66	0,27	5,70	2,38	0,45	n.n.	n.n.	0,07	n.n.	n.n.	nn	n.n.
S157	2	0,38	3,70	1,63	0,43	n.n.	n.n.	n.n.	1,63	0,92	0,1	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,06	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	6,00	5,15	2,06	0,95
S159	2	n.n.	n.n.	n.n.	3,68	7,19	2,80	1,75	1,14	4,21	1,22	0,30	0,11	1,68	0,49	0,89	2,22	1,75	1,08	n.n.	5,57	6,32	n.n.	n.n.	n.n.
S160	2	0,87	1,22	0,71	0,90	1,97	2,73	4,84	5,71	3,78	3,94	2,66	1,54	1,10	1,15	0,82	0,79	1,39	1,40	0,91	0,31	0,05	0,20	0,13	0,24

Fortsetzung Tabelle 31:

S161	2	0,93	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	1,49	4,72	6,14	2,63	3,43	11,5	5,59	5,89	5,38	2,81	1,38	0,82	0,22	0,49	0,63	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
S162	3	5,81	1,55	1,19	2,69	1,02	0,75	1,80	7,33	3,03	2,58	17,1	21,0	14,6	6,11	3,12	2,86	0,89	1,28	2,37	5,83	1,77	0,80	8,06	4,11
S164	2	4,07	7,23	5,68	2,87	5,17	8,57	5,88	5,67	2,24	0,70	n.n.	n.n.	1,28	2,37	0,70	1,22	4,57	2,64	0,86	0,69	n.n.	n.n.	n.n.	0,73
S165	3	2,36	3,60	10,6	13,9	15,4	7,83	4,14	4,35	2,71	7,92	11,0	3,92	3,55	4,55	2,46	k.A.	3,80	15,0	5,91	3,27	1,90	1,81	1,01	1,07
S166	3	0,69	0,40	0,26	0,55	8,93	12,3	7,19	5,56	4,49	4,58	3,15	2,02	1,48	0,82	0,57	5,20	7,93	1,91	1,63	n.n.	0,24	n.n.	0,18	n.n.
S167	3	0,02	0,39	0,77	0,56	0,18	0,03	5,40	9,33	5,62	2,78	4,78	8,94	14,6	5,52	3,08	4,38	5,92	4,55	2,43	7,08	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S168	2	2,10	0,53	0,16	0,05	0,04	0,00	n.n.	n.n.	n.n.	2,27	13,2	13,4	6,65	2,58	1,08	0,75	2,54	2,56	0,99	1,17	1,77	0,29	0,01	0,14
S169	3	4,14	2,49	0,67	0,22	2,72	5,63	4,53	13,2	20,0	9,49	3,61	1,42	1,76	1,72	0,86	0,27	0,05	0,07	0,07	0,26	2,48	1,58	0,43	0,04
S170	2	0,53	0,30	1,66	7,42	6,13	k.A.	2,27	5,37	5,21	3,46	1,99	1,88	1,40	2,13	3,84	1,76	0,38	0,79	1,93	1,43	0,35	0,25	0,22	0,13
S171	2	0,94	0,76	3,56	3,32	0,91	0,23	0,96	1,38	0,46	0,11	0,06	0,80	2,79	0,63	0,15	0,47	0,94	0,15	0,25	3,65	0,56	0,15	0,15	1,47
S172	2	0,49	0,16	0,15	0,16	3,66	5,47	4,59	1,89	1,79	1,35	0,41	0,20	1,93	3,72	4,43	1,19	2,21	2,80	0,52	0,16	0,12	0,29	0,90	0,94
S173	2	2,34	0,99	2,68	2,34	1,60	1,66	1,89	4,86	3,13	1,92	2,20	1,13	0,60	6,02	8,97	5,34	2,45	2,25	0,73	0,39	0,57	1,04	2,62	2,71
S174	2	0,85	0,22	0,29	3,96	1,73	0,35	0,69	3,18	0,97	0,29	0,39	6,18	14,2	10,9	4,43	1,06	4,56	5,19	1,59	0,39	0,10	0,08	0,08	0,41
S175	2	4,30	6,98	2,51	0,95	0,48	3,53	5,33	2,01	0,80	0,98	1,53	0,65	3,00	5,05	1,37	0,67	1,17	1,38	0,86	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S177	3	4,56	3,81	1,86	1,16	1,17	0,81	7,16	25,2	29,1	26,3	21,3	17,9	13,9	6,30	2,34	k.A.	1,68	0,74	0,46	0,08	0,49	k.A.	k.A.	k.A.
S178	2	2,02	0,54	0,20	0,15	0,62	2,55	4,69	6,35	3,01	0,77	1,32	7,71	5,51	1,51	0,34	n.n.	n.n.	3,02	8,14	4,08	0,55	0,21	0,18	0,36
S179	3	k.A.	k.A.	0,16	2,92	10,6	6,02	8,43	7,61	5,76	2,68	1,28	2,33	3,32	2,27	0,92	0,18	3,89	11,9	7,44	1,97	0,39	0,62	0,26	n.n.
S180	3	0,66	2,30	0,61	6,17	18,9	11,3	3,28	14,6	9,86	7,41	5,08	1,75	1,21	0,77	0,49	0,47	0,42	0,65	18,3	18,8	5,09	1,22	0,59	0,46
S181	3	0,44	0,36	0,32	0,31	0,75	4,16	14,5	13,4	11,7	3,50	1,35	1,19	0,69	0,44	0,71	4,47	3,37	1,17	0,82	0,72	0,35	5,02	0,33	0,48
S183	2	0,58	0,52	0,37	0,50	0,99	1,77	2,16	0,56	0,23	1,08	1,37	0,77	0,36	0,19	0,23	0,40	0,86	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S184	2	3,02	4,71	3,64	1,27	0,78	0,37	0,54	2,06	1,67	0,41	0,86	1,17	0,40	1,01	1,05	1,16	0,38	0,80	0,24	0,21	0,12	0,09	0,13	0,14
S185	3	1,11	0,43	0,31	4,85	6,55	1,35	0,47	1,61	6,76	3,67	1,92	0,48	1,53	8,61	6,95	1,50	0,62	0,29	1,65	1,38	0,19	0,13	3,58	13,7
S186	2	5,80	13,4	3,43	0,90	0,18	0,04	n.n.	n.n.	n.n.	0,08	6,30	12,9	3,23	0,76	0,15	0,02	n.n.	0,08	n.n.	n.n.	n.n.	0,34	0,05	n.n.
S187	2	1,68	0,84	1,72	0,49	0,77	1,45	2,67	1,09	0,12	1,27	10,3	8,10	2,81	3,08	3,35	0,55	0,43	1,02	0,39	0,28	0,00	0,08	1,70	0,62
S189	1	1,07	1,91	13,0	14,2	15,8	10,4	9,16	5,61	5,83	8,20	2,67	1,04	1,48	2,73	6,57	10,3	7,30	2,00	0,87	0,58	0,21	0,18	0,72	6,55
S190	2	n.n.	0,03	n.n.	1,30	3,97	6,49	6,68	1,91	0,76	1,01	6,72	6,35	2,75	1,50	1,24	0,49	2,66	1,39	0,29	0,65	0,53	1,32	0,16	0,00
S191	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
S192	2	n.n.	1,81	6,12	1,74	0,51	0,45	0,52	10,3	15,4	9,90	4,54	1,70	1,20	0,41	0,15	0,20	0,20	n.n.	0,10	0,03	0,10	0,26	0,24	n.n.
S193	2	n.n.	n.n.	n.n.	0,01	1,60	0,13	0,76	11,0	9,50	1,39	0,36	n.n.	n.n.	n.n.	0,12	1,33	n.n.	n.n.	0,36	3,28	0,85	n.n.	n.n.	n.n.
S194	3	3,37	4,30	1,68	0,44	1,75	7,26	10,9	10,0	5,67	4,66	5,27	6,86	3,50	1,22	4,44	2,19	0,58	0,45	0,06	0,12	0,10	n.n.	0,20	9,33
S195	1	1,81	1,70	8,38	2,84	4,06	6,75	5,26	4,76	8,16	6,16	4,78	5,77	3,89	2,85	1,35	0,92	3,57	9,19	17,0	1,37	1,42	0,54	1,56	3,20
S196	3	0,07	5,78	16,6	8,12	2,66	0,87	0,37	0,29	5,09	19,3	31,9	25,2	13,2	5,02	2,36	2,73	2,67	1,26	0,44	0,63	0,14	0,00	0,37	1,22
S197	2	1,67	0,38	0,69	0,09	3,89	7,30	6,48	2,57	1,53	1,19	4,81	3,14	0,71	0,31	0,24	3,31	6,18	2,43	0,73	0,37	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Fortsetzung Tabelle 31:

S201	3	2,40	16,1	6,36	1,93	0,45	0,36	5,22	25,7	21,4	5,61	2,02	0,88	0,25	0,37	0,80	0,28	0,04	n.n.	n.n.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S202	2	1,52	0,82	0,68	0,54	0,23	4,27	4,82	4,26	6,33	3,19	1,93	5,06	6,06	4,69	3,79	1,81	1,35	1,01	2,01	0,39	0,74	1,15	5,67	3,68
S203	2	n.n.	n.n.	0,10	n.n.	n.n.	0,54	0,28	0,08	n.n.	0,07	n.n.	0,09	0,50	0,14	n.n.	1,47	0,33	0,48	0,62	0,24	n.n.	0,34	n.n.	n.n.
S204	2	n.n.	1,54	1,32	n.n.	n.n.	5,61	5,74	1,68	0,45	1,49	0,39	2,50	0,74	0,10	1,75	6,76	6,10	0,51	0,64	0,48	0,67	0,21	0,36	0,63
S205	2	0,07	n.n.	n.n.	0,13	0,31	6,20	4,91	2,70	1,20	3,00	1,79	3,83	3,76	0,87	0,93	7,59	2,92	0,70	1,37	1,84	8,23	0,24	0,24	0,71
S206	3	0,85	0,48	2,25	6,95	10,2	10,1	4,24	3,93	5,49	4,94	2,12	5,50	4,42	1,17	1,24	0,50	0,87	0,20	0,02	0,15	0,48	k.A.	k.A.	k.A.
S207	3	0,79	2,81	5,14	2,13	0,43	0,27	1,25	4,63	6,99	25,3	18,1	12,3	14,6	7,16	7,12	5,54	4,12	6,22	5,81	1,56	0,49	0,24	0,54	3,62
S209	3	0,35	0,04	n.n.	n.n.	1,01	21,0	23,9	13,4	8,42	5,81	2,17	1,25	5,96	7,02	1,90	7,38	1,80	0,55	0,18	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	k.A.
S210	2	n.n.	2,20	6,32	3,77	3,10	1,50	0,68	0,44	0,97	3,48	0,99	0,02	0,42	1,91	1,95	3,74	0,59	n.n.	4,06	4,09	0,81	0,68	0,57	n.n.
S211	2	1,87	2,39	1,93	1,30	1,91	3,91	3,07	4,27	5,39	4,10	3,83	7,10	2,66	3,72	5,18	0,82	1,37	0,92	3,16	3,02	2,11	0,35	0,52	1,88
S212	2	7,31	4,00	7,60	4,37	0,62	0,16	0,47	3,27	0,95	0,43	1,05	1,62	n.n.	0,01	n.n.	0,95	0,19	n.n.	0,50	0,09	1,56	1,01	1,72	2,47
S213	2	0,50	0,50	0,49	0,43	0,40	0,41	0,34	0,28	0,14	0,18	0,14	0,07	0,06	0,11	0,13	0,09	0,01	0,09	n.n.	0,02	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
S214	3	9,51	9,05	4,25	1,83	0,72	4,42	9,13	5,38	8,43	3,33	2,27	0,66	10,5	11,3	2,48	0,76	0,34	0,06	n.n.	0,22	n.n.	n.n.	n	0,74
S215	2	n.n.	n.n.	0,61	2,66	0,44	0,36	0,62	n.n.	n.n.	0,48	3,98	2,56	2,03	0,58	n.n.	0,41	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,06	n.n.
S216	3	0,71	3,84	0,87	0,74	7,80	7,41	6,48	2,10	1,07	8,66	2,09	3,15	3,87	0,91	11,1	0,26	2,99	0,87	7,87	9,95	1,29	0,77	4,38	0,61
S217	3	7,32	6,67	1,89	0,81	0,49	2,76	11,5	8,33	2,61	1,62	7,84	0,98	0,56	0,46	1,30	23,7	5,38	1,90	0,67	0,91	0,84	4,09	10,1	2,35
S218	2	n.n.	4,81	7,74	4,50	1,47	1,17	0,38	0,05	n.n.	n.n.	n.n.	7,25	11,5	3,21	1,05	7,19	1,41	0,41	0,14	0,05	1,04	0,13	0,04	0,33
S219	2	0,10	n.n.	n.n.	0,41	0,31	2,93	3,64	1,31	0,20	0,00	1,36	0,53	1,66	0,03	1,50	2,96	0,13	0,07	n.n.	0,12	k.A.	0,42	0,10	0,08
S220	3	0,34	0,04	0,68	0,14	0,32	9,71	7,90	8,76	9,19	2,16	1,40	0,93	7,31	10,7	2,02	0,62	1,62	10,4	4,31	1,54	0,39	0,29	4,96	4,04
S221	2	0,59	0,19	n.n.	0,40	0,61	0,06	1,30	7,09	6,77	4,06	3,76	3,34	2,47	1,10	0,47	1,45	1,50	1,54	2,18	1,14	n.n.	n.n.	n.n.	k.A.
S222	1	1,80	6,36	14,0	10,9	5,91	2,54	0,71	0,57	0,46	4,00	11,9	3,79	1,03	k.A.	1,18	14,6	3,15	0,97	0,38	1,34	0,44	8,64	20,4	10,2
S223	3	1,13	6,77	4,31	1,32	0,61	4,03	6,80	3,45	1,29	5,73	1,56	0,66	0,12	5,01	10,8	11,4	3,11	0,90	2,05	0,18	n.n.	n.n.	2,07	11,8
S224	3	0,02	1,55	0,33	1,49	2,69	0,92	3,55	10,7	6,47	2,58	1,40	0,32	4,45	3,42	1,34	1,37	9,31	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S225	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	6,07	11,3	8,61	5,61	2,39	0,48	0,27	n.n.	n.n.	n.n.	0,89	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	2,14	3,67	2,31	n.n.
S226	2	n.n.	n.n.	2,24	4,94	3,32	n.n.	n.n.	0,41	n.n.	5,10	5,35	1,39	0,20	n.n.	4,27	0,80	5,04	0,48	0,43	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,57
S227	2	1,29	8,61	6,30	8,14	2,53	0,78	2,18	1,07	0,01	n.n.	1,31	7,32	9,84	2,46	0,58	n.n.	0,35	5,09	1,21	n.n.	n.n.	2,03	0,04	n.n.
S228	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	2,65	2,80	0,80	0,24	1,11	3,64	3,45	2,18	1,88	1,12	0,94	0,85	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,15	0,06	n.n.	n.n.
S229	2	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,71	4,18	5,20	5,74	3,30	3,42	9,03	3,47	4,20	3,58	0,95	3,24	1,50	2,63	0,63	0,28	3,04	3,84	k.A.	0,58
S230	2	0,93	1,62	1,54	0,29	n.n.	0,16	2,98	3,06	3,92	3,43	3,49	6,39	2,14	7,72	3,94	1,35	3,51	0,81	1,15	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,60
S231	2	0,26	0,11	0,10	1,36	2,97	0,46	0,87	3,97	1,23	0,83	0,16	0,11	2,51	6,10	4,09	1,24	0,25	0,23	1,37	1,37	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S232	2	0,36	0,23	0,25	2,42	5,80	4,05	1,14	3,94	3,45	1,31	0,41	0,31	2,92	2,15	1,56	0,46	0,22	0,23	1,61	0,56	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S233	2	2,97	1,45	0,87	5,86	5,35	4,97	2,74	1,60	1,20	1,07	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S234	2	0,92	0,68	0,70	0,50	0,78	2,62	2,38	2,00	3,46	2,92	1,86	0,90	2,04	0,98	k.A.	k.A.	2,77	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tab. 32: Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion (20:00 bis 08:00 Uhr) von Dehydroepiandrosteron (ng/ml)

Pat.-Nr.	Gruppe	20:00-20:30	20:30-21:00	21:00-21:30	21:30-22:00	22:00-22:30	22:30-23:00	23:00-23:30	23:30-00:00	00:00-00:30	00:30-01:00	01:00-01:30	01:30-02:00	02:00-02:30	02:30-03:00	03:00-03:30	03:30-04:00	04:00-04:30	04:30-05:00	05:00-05:30	05:30-06:00	06:00-06:30	06:30-07:00	07:00-07:30	07:30-08:00
S2	3	k.A.	k.A.	0,83	0,59	z.w.M.	0,55	0,78	0,70	0,70	0,61	0,78	1,37	0,79	0,89	0,86	0,80	0,81	0,80	1,64	1,60	2,29	1,86	k.A.	k.A.
S3	2	k.A.	k.A.	2,43	1,94	2,00	3,06	2,77	1,73	1,86	3,14	3,34	2,93	2,60	3,63	3,26	3,74	6,74	6,28	4,49	5,39	11,1	13,6	k.A.	k.A.
S4	3	k.A.	k.A.	1,46	1,38	1,08	1,33	1,36	2,52	4,55	2,29	1,94	1,64	3,32	3,89	3,46	2,29	4,10	7,51	8,49	5,01	3,13	4,88	k.A.	k.A.
S6	2	k.A.	k.A.	1,22	0,87	0,74	0,81	1,44	1,27	0,93	1,37	1,10	0,88	0,75	1,55	2,27	1,59	1,65	2,32	2,45	2,32	2,92	2,89	k.A.	k.A.
S7	3	k.A.	k.A.	1,47	1,22	1,12	1,94	2,54	1,91	1,63	1,24	1,25	1,04	0,98	1,78	2,64	3,48	2,40	1,73	2,12	3,49	3,49	3,53	k.A.	k.A.
S8	2	k.A.	k.A.	4,29	4,36	3,87	4,16	4,15	4,44	4,49	4,88	5,21	5,69	5,50	6,80	13,3	12,6	13,2	21,3	23,5	30,9	32,9	34,9	k.A.	k.A.
S10	1	k.A.	k.A.	6,59	5,46	5,09	4,75	5,10	5,47	5,02	5,48	5,33	7,19	8,52	11,9	9,98	6,92	16,5	21,1	19,0	24,7	26,5	25,5	k.A.	k.A.
S11	2	k.A.	k.A.	4,69	3,72	2,81	2,46	2,15	3,31	4,61	3,97	3,40	2,63	2,65	2,57	4,16	5,85	5,54	9,02	10,2	9,94	11,8	k.A.	k.A.	k.A.
S12	2	5,53	3,27	3,70	4,45	4,13	4,91	5,66	6,49	8,90	10,0	9,37	11,0	11,3	9,72	8,67	8,52	12,6	12,5	16,7	19,3	13,4	13,2	15,3	13,7
S13	3	k.A.	k.A.	2,70	1,97	2,19	1,81	1,56	1,81	1,92	2,14	2,44	2,42	2,57	3,52	3,07	3,14	3,61	z.w.M.	6,82	4,87	3,90	7,53	z.w.M.	k.A.
S21	3	k.A.	k.A.	1,16	1,32	1,22	1,08	1,84	2,36	1,49	1,26	1,31	2,56	2,12	3,26	3,32	2,94	4,19	3,67	3,58	4,04	4,06	3,50	k.A.	k.A.
S24	3	0,41	z.w.M.	0,33	0,35	0,44	0,81	0,59	0,56	0,47	0,33	0,28	0,56	0,60	0,51	0,43	0,50	0,58	0,57	0,68	0,96	2,40	1,34	1,46	z.w.M.
S25	3	6,12	4,88	4,83	5,04	4,72	4,30	4,02	4,65	6,02	5,76	9,22	11,6	9,41	7,34	8,78	11,1	12,7	12,4	16,0	16,6	16,8	16,0	14,9	15,6
S26	1	12,2	8,03	6,85	6,35	5,90	5,09	5,64	5,24	5,22	4,95	5,37	5,50	6,39	6,10	18,5	29,8	19,4	10,9	23,5	28,1	31,9	31,4	24,8	19,2
S27	3	1,67	1,80	0,67	0,69	0,52	0,71	0,43	0,53	0,54	0,42	0,49	0,63	2,08	1,47	1,12	1,80	0,93	1,37	2,54	2,53	3,19	3,02	2,67	2,73
S28	3	2,68	2,18	1,84	2,19	2,18	1,83	2,16	2,38	2,81	2,83	2,88	3,27	4,45	5,07	5,73	4,44	6,27	7,84	8,50	9,31	7,91	3,15	3,19	8,18
S30	3	2,20	1,76	1,56	2,00	1,70	1,70	1,43	1,41	2,46	1,94	1,60	1,57	2,90	3,69	3,98	2,41	2,89	2,28	3,51	5,24	4,52	5,56	6,27	3,95
S31	2	1,08	0,78	0,97	0,94	0,98	1,15	1,14	1,79	2,04	2,16	1,82	1,72	1,97	2,42	2,68	4,27	3,66	3,01	z.w.M.	2,20	5,06	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.
S32	2	8,12	6,64	7,83	7,38	11,0	7,09	5,99	6,07	7,11	9,75	13,1	8,81	8,01	7,18	16,3	17,4	17,1	10,5	9,53	9,44	19,1	19,9	22,4	19,3
S33	3	0,71	0,75	0,88	0,86	0,61	0,63	0,61	0,68	0,65	0,50	0,80	1,21	1,17	1,39	1,73	1,50	2,14	2,75	2,75	2,62	3,14	2,65	2,79	2,04
S34	2	4,42	4,15	3,85	3,77	3,53	3,75	2,98	3,29	3,17	3,80	3,85	6,25	6,21	4,11	3,83	5,59	4,07	8,62	7,78	8,03	8,88	4,93	11,3	9,62
S35	1	6,12	5,44	5,39	5,30	4,87	4,62	5,07	5,05	5,11	4,64	5,53	7,60	5,69	5,30	9,26	11,7	13,6	14,4	13,7	15,9	16,5	16,6	17,4	18,5
S36	2	1,74	2,05	2,13	2,05	1,99	1,77	1,43	1,49	1,48	1,80	z.w.M.	1,66	1,44	z.w.M.	1,78	1,79	2,18	2,00	2,22	2,19	1,53	2,20	2,59	2,56
S37	3	3,08	2,94	2,45	2,36	2,34	2,60	4,29	5,69	6,06	5,81	6,27	5,63	5,57	6,62	6,50	7,08	6,18	6,18	5,37	5,32	6,12	6,18	3,97	3,59
S40	3	1,13	1,11	1,15	1,14	1,16	1,18	1,43	1,49	1,08	1,17	1,20	3,11	3,76	2,45	1,92	1,27	2,56	2,81	3,90	5,19	6,16	4,56	4,19	2,61
S41	3	12,2	14,7	14,2	14,2	19,0	21,3	37,2	33,2	17,5	14,3	13,7	12,0	11,8	10,9	28,9	31,0	18,8	16,4	21,0	31,7	39,4	33,7	23,3	17,8
S43	2	0,21	0,17	0,08	0,08	0,08	0,10	0,08	0,01	0,13	0,05	0,17	0,24	0,07	0,09	0,18	0,18	0,18	0,24	0,19	0,17	0,11	z.w.M.	k.A.	k.A.
S44	3	0,20	0,06	0,08	0,09	0,08	0,06	z.w.M.	0,10	0,06	0,10	0,05	0,11	0,15	0,22	0,15	0,14	0,10	0,08	0,18	0,24	0,16	0,19	0,16	0,19
S46	2	0,07	0,12	0,10	0,06	0,07	0,10	0,10	0,08	0,05	0,12	0,11	0,15	0,11	0,16	0,22	0,21	0,14	0,24	0,31	0,27	0,29	0,26	0,24	0,21
S47	1	4,74	4,81	7,61	6,70	4,98	3,93	4,03	3,96	3,32	3,75	7,39	9,03	8,67	9,44	9,36	11,8	10,6	12,5	15,4	12,5	16,3	14,6	15,5	10,5
S49	2	2,20	2,06	2,06	2,61	2,84	2,22	1,94	1,75	1,91	2,25	1,85	3,46	3,63	2,70	2,97	3,59	3,85	5,82	4,56	6,20	6,36	6,47	5,47	k.A.

Fortsetzung Tabelle 32:

S51	3	2,38	2,21	1,55	1,29	1,35	1,42	1,28	1,30	1,61	1,77	1,82	2,46	3,74	4,15	3,91	2,48	3,45	7,07	6,17	7,12	6,78	9,57	7,63	5,32
S52	2	3,60	3,51	3,17	2,29	2,89	3,79	6,38	6,26	7,00	5,25	3,98	4,26	8,20	10,5	9,10	6,60	10,6	9,69	9,94	11,3	12,0	10,6	10,8	10,5
S53	3	6,77	4,65	4,03	3,34	3,71	3,69	3,83	3,84	4,04	3,88	4,23	3,72	4,37	4,71	5,60	7,59	9,09	9,12	13,6	12,3	17,9	13,4	10,6	15,7
S54	3	1,88	1,97	1,77	2,11	1,86	1,91	z.w.M.	2,10	z.w.M.	2,44	3,96	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	3,06	3,21	3,95	4,37	4,63	4,05	6,30	6,21	5,92	6,68
S55	2	1,28	1,27	0,91	1,01	0,93	1,28	1,69	1,36	1,47	1,26	2,49	2,67	2,18	1,91	1,85	2,82	2,77	2,98	2,70	3,45	3,37	2,72	2,78	k.A.
S56	1	2,26	1,89	1,98	2,35	2,15	2,42	2,57	2,50	2,86	3,12	3,19	3,55	3,15	3,45	5,28	8,41	6,45	9,62	8,70	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	14,1	13,2
S57	1	5,14	5,07	5,10	4,48	z.w.M.	4,94	4,52	5,82	4,74	4,65	z.w.M.	5,28	z.w.M.	5,24	8,68	5,94	5,17	z.w.M.	7,44	8,73	9,38	9,59	9,13	8,47
S58	1	2,83	2,75	3,07	3,21	2,67	2,60	2,76	2,60	2,69	4,20	3,26	2,83	4,53	6,00	5,73	3,93	3,50	3,75	4,86	7,19	8,12	9,75	6,73	5,16
S59	3	3,20	1,78	1,30	z.w.M.	1,13	1,53	1,22	1,29	1,40	1,57	1,75	1,83	2,08	4,28	2,79	2,78	3,98	5,54	6,73	5,42	5,55	5,72	5,95	5,30
S61	3	1,51	1,34	1,35	1,14	0,95	1,09	1,23	1,31	1,70	3,26	2,88	1,91	1,48	1,83	3,37	3,00	2,35	5,17	7,10	6,46	7,10	5,66	6,64	5,52
S62	1	8,34	7,00	4,96	5,09	5,56	5,01	4,92	5,23	5,28	5,10	6,58	10,8	8,64	9,44	12,6	9,23	12,9	26,4	24,0	15,1	z.w.M.	23,5	15,7	19,6
S64	2	6,15	6,01	5,22	4,55	5,27	6,55	11,4	9,37	7,89	7,30	7,58	7,31	9,32	15,5	15,2	14,7	13,0	20,4	17,8	22,6	27,5	25,3	33,0	34,9
S67	1	z.w.M.	6,58	5,56	3,38	5,42	5,03	4,69	5,11	12,8	16,3	13,6	13,2	23,3	25,5	31,3	16,5	20,7	23,6	41,4	22,4	37,6	38,6	34,9	31,9
S68	1	7,86	6,71	12,4	8,27	8,74	8,31	7,56	6,74	6,67	6,92	6,80	5,57	7,35	7,72	11,6	12,8	19,8	13,7	15,6	25,8	58,8	37,5	25,0	37,2
S69	1	3,26	2,62	1,99	2,16	1,87	2,39	2,46	2,34	2,66	3,28	3,15	2,92	3,17	3,37	5,27	4,27	4,48	4,72	7,27	7,77	9,55	8,81	6,11	8,28
S71	2	0,77	0,69	0,67	0,67	0,97	0,90	0,64	0,61	1,01	1,06	0,96	1,60	2,04	2,27	2,36	1,21	1,55	3,25	4,29	2,24	1,90	2,88	1,97	1,53
S74	2	7,51	7,95	6,48	6,28	6,69	6,40	6,53	6,14	7,52	10,4	9,76	14,2	17,6	11,1	8,67	7,39	7,42	7,28	2,61	0,85	18,9	23,7	18,3	12,2
S75	3	1,59	1,27	0,95	0,82	0,92	0,88	0,92	0,97	1,64	2,16	1,31	1,07	1,25	1,51	1,29	2,43	3,03	2,80	1,81	2,93	3,02	3,02	3,49	2,99
S76	2	0,18	0,20	0,12	0,10	0,16	0,13	0,13	0,14	0,18	0,20	0,16	0,11	0,18	0,15	0,20	0,23	0,24	0,25	0,18	0,13	0,26	0,23	0,28	0,31
S77	2	3,29	4,21	2,78	2,65	3,51	4,64	9,71	9,10	10,0	5,57	3,94	3,41	6,17	13,1	17,4	13,1	8,71	8,49	5,97	13,8	17,2	15,8	9,77	6,65
S78	1	2,09	2,04	2,08	2,00	1,76	1,60	1,82	2,21	2,35	2,00	2,45	2,39	2,24	2,07	4,34	8,04	6,33	4,50	8,11	8,08	8,56	7,34	4,96	3,93
S83	1	12,6	6,98	5,26	4,90	3,91	4,57	4,36	4,35	4,33	4,25	4,25	4,42	4,99	6,23	10,6	9,09	10,5	9,10	15,6	15,5	14,3	18,6	17,2	15,9
S84	1	6,07	5,79	8,53	4,72	5,71	4,41	4,45	4,39	4,79	4,37	4,86	4,96	4,77	5,50	5,60	10,3	14,0	21,4	28,0	24,8	17,9	21,3	30,1	28,0
S86	1	4,68	4,57	4,18	4,32	4,17	4,27	4,13	4,54	4,60	4,20	4,41	5,07	6,46	9,32	10,7	6,57	6,14	10,6	16,7	12,8	6,53	6,52	8,02	11,0
S87	2	k.A.	2,22	2,86	2,51	2,04	2,15	2,21	2,62	3,93	7,42	7,87	7,43	3,55	3,40	4,20	7,39	10,1	10,4	7,24	5,07	8,13	11,1	11,7	z.w.M.
S88	1	7,40	7,53	6,31	5,76	5,58	5,91	4,77	5,07	5,55	5,42	4,81	5,49	5,67	8,36	6,20	6,17	9,31	8,25	14,7	18,2	18,7	22,2	23,6	23,8
S89	3	k.A.	z.w.M.	4,42	3,38	2,30	1,76	1,28	1,54	1,29	1,28	2,38	2,84	4,22	2,70	1,77	2,21	2,88	3,11	4,17	5,41	5,41	5,89	5,11	5,40
S91	3	1,90	2,29	2,25	2,55	2,81	2,82	2,74	3,58	5,00	5,67	5,53	4,58	3,60	4,39	6,18	7,13	6,98	7,34	7,94	8,04	7,39	7,54	7,27	6,78
S92	2	4,23	4,10	3,46	3,23	3,41	3,94	5,79	5,90	8,42	7,72	6,45	5,74	6,98	6,17	9,01	7,98	6,70	10,8	14,0	13,3	11,8	10,9	12,4	11,3
S93	2	2,66	2,60	2,47	2,54	2,26	3,24	3,16	2,85	2,46	3,07	5,53	7,67	7,29	9,28	11,9	13,2	10,4	13,7	7,75	6,20	4,96	8,59	16,8	11,0
S94	1	13,4	18,9	12,5	10,7	10,0	9,77	14,4	24,8	29,6	25,7	19,3	16,6	14,8	13,7	12,2	13,6	23,5	20,0	14,0	18,2	25,1	28,0	25,4	20,3
S95	1	8,35	8,63	7,78	6,89	7,45	7,47	7,73	7,40	6,90	5,97	6,39	7,03	11,5	12,4	14,3	9,22	12,1	15,4	16,6	17,0	16,7	15,4	13,8	16,4
S96	1	4,36	4,51	4,38	3,97	3,77	3,85	3,82	3,69	3,42	3,35	3,65	3,29	7,49	5,86	6,69	8,05	11,2	13,7	9,36	9,02	8,48	14,4	9,59	9,90

Fortsetzung Tabelle 32:

S97	1	11,3	8,74	7,42	6,98	6,98	7,15	7,40	7,25	10,3	7,71	7,35	7,04	8,73	10,5	9,01	12,5	16,0	12,7	8,86	8,82	12,5	13,9	14,5	14,8
S98	2	3,98	2,84	2,32	2,89	2,58	5,97	3,07	2,60	2,84	2,60	3,90	3,39	3,43	4,26	2,83	5,30	7,75	5,23	3,65	4,39	6,55	10,3	5,04	5,44
S100	2	0,89	0,71	0,61	0,53	0,88	1,53	1,17	0,86	1,26	1,31	1,07	0,92	1,10	1,57	1,37	0,95	1,23	1,49	1,72	1,50	1,50	1,53	1,80	1,31
S101	2	3,32	4,26	3,08	2,17	1,76	1,76	1,63	1,68	1,65	1,68	1,61	1,81	3,04	3,46	3,01	3,39	2,77	3,30	4,35	3,42	4,14	5,12	4,43	2,88
S102	3	8,39	3,58	3,28	3,46	3,13	3,16	3,02	3,04	3,20	3,13	3,32	3,68	3,68	3,40	3,93	3,94	5,85	7,09	5,46	6,25	5,77	8,94	9,42	9,63
S103	2	14,6	18,7	11,5	8,79	9,91	12,2	14,4	16,9	19,2	24,5	19,2	16,2	13,6	23,5	25,0	23,4	22,1	18,1	24,4	30,9	29,3	27,1	29,3	27,1
S104	2	10,3	11,3	11,4	12,6	11,9	11,0	14,6	21,1	20,7	15,3	12,3	10,8	9,69	17,2	27,6	36,3	38,5	23,5	27,7	22,1	20,5	24,2	26,5	24,3
S105	2	15,5	12,7	12,3	9,34	12,3	17,0	12,2	19,5	14,3	16,7	9,94	11,3	10,2	12,5	12,4	11,1	15,8	13,8	21,9	12,6	14,8	15,1	20,5	32,8
S106	1	11,6	14,1	12,4	10,8	9,95	12	15,8	16,6	17,0	14,6	13,2	16,4	17,4	20,4	18,5	23,4	23,4	24,6	24,3	25,2	21,3	23,8	18,1	16,7
S107	2	16,9	15,6	15,9	15,9	16,4	16,4	17,8	17,0	21,8	20,7	18,4	19,9	23,5	39,2	46,2	27,8	26,0	23,1	34,9	32,3	27,4	44,4	62,3	51,2
S108	3	5,98	6,41	5,88	6,00	5,67	5,95	5,59	5,22	5,32	8,46	7,07	6,13	5,73	7,35	6,72	10,8	11,4	16,8	16,8	17,5	20,6	18,7	17,4	23,4
S109	2	9,27	8,51	6,89	6,50	6,98	8,27	13,4	15,1	10,6	13,7	17,3	13,1	13,4	20,5	16,6	11,1	9,98	9,42	10,2	14,4	16,8	19,0	0,86	2,79
S111	2	2,00	2,07	1,80	2,21	1,96	2,29	2,25	2,18	2,37	3,20	2,57	2,79	4,11	3,46	4,17	4,06	3,73	4,28	3,33	2,88	4,86	3,35	3,23	2,72
S114	3	3,89	3,32	2,97	3,14	2,87	3,05	2,80	3,32	3,48	5,82	4,52	3,95	3,19	5,05	4,20	3,96	7,86	6,89	5,87	6,62	8,56	8,71	8,73	6,23
S115	3	1,60	1,53	1,53	1,57	1,55	1,67	1,62	1,49	1,79	1,53	2,43	1,87	2,61	z.w.M.	2,16	2,42	6,36	5,85	3,88	4,38	3,52	4,34	5,59	6,27
S116	2	5,17	4,43	3,09	2,68	2,36	2,23	1,93	1,64	1,82	1,69	2,72	5,03	3,82	2,41	3,59	2,79	2,62	3,36	5,56	6,98	4,79	3,73	6,38	7,03
S117	2	0,50	0,55	0,58	0,53	0,49	0,40	0,43	0,47	0,45	0,48	0,79	0,60	0,54	1,58	2,53	2,81	1,71	1,55	1,61	2,12	2,73	1,42	1,13	1,06
S118	2	11,3	7,92	6,87	5,49	5,56	5,08	6,83	6,48	6,60	12,1	10,3	8,07	6,34	17,9	15,5	8,82	7,94	10,6	34,9	27,4	18,9	15,2	29,7	33,0
S119	2	0,39	0,44	0,51	0,42	0,53	0,44	0,43	0,53	0,56	0,64	0,78	0,62	0,63	1,00	1,05	1,21	0,99	1,17	1,60	1,77	1,50	1,28	1,30	1,24
S120	3	2,96	2,96	3,87	4,35	4,46	6,81	6,21	5,05	7,00	8,46	11,1	8,24	6,80	5,90	4,53	5,03	6,19	7,88	11,8	8,63	6,60	7,02	8,56	7,40
S121	2	8,21	6,22	6,04	5,88	6,34	6,39	6,79	7,71	7,88	12,4	10,7	15,4	10,9	23,5	25,0	30,1	38,2	29,2	20,6	31,4	27,4	49,5	41,4	23,3
S122	3	1,38	1,21	1,27	1,27	1,26	1,21	1,29	1,96	2,46	1,87	1,76	1,67	2,13	2,30	2,66	2,89	3,38	2,93	3,07	4,01	3,45	3,57	3,47	3,18
S123	3	9,84	10,6	9,50	9,68	12,3	13,3	12,4	10,7	12,0	12,7	12,2	13,6	13,1	12,2	15,4	17,5	12,1	30,2	31,3	43,2	34,8	19,1	34,4	33,1
S124	3	3,26	3,28	3,01	3,08	3,08	3,14	2,98	2,93	2,80	2,51	2,55	2,65	3,14	2,97	3,41	3,28	5,37	6,70	9,98	11,8	9,12	10,1	7,81	6,34
S125	2	n.n.	0,13	0,14	0,14	0,02	0,09	0,21	0,16	0,07	0,35	0,02	0,21	0,02	0,16	0,27	0,07	0,34	0,21	0,22	n.n.	0,12	0,46	0,23	0,14
S126	3	8,80	7,50	7,92	8,35	6,67	6,92	9,89	10,4	k.A.	8,08	7,76	9,38	k.A.	9,58	8,58	15,3	14,3	10,8	16,5	14,7	12,7	21,0	24,7	28,1
S127	2	8,92	8,26	8,54	8,48	9,03	10,79	7,52	8,64	8,87	6,43	12,3	21,5	17,9	15,8	16,4	26,2	34,1	18,0	33,9	20,9	27,0	37,8	22,8	23,1
S128	2	1,41	0,68	0,70	1,49	1,51	1,12	0,76	1,54	2,40	1,45	1,07	1,54	2,38	2,60	2,62	1,55	1,12	1,09	2,78	3,17	2,70	2,68	3,04	1,93
S129	2	n.n.	n.n.	0,07	0,03	0,01	0,04	0,02	0,03	0,01	n.n.	0,11	0,04	0,08	0,11	0,08	0,04	0,03	n.n.	0,12	0,08	0,02	0,03	0,06	0,04
S130	2	12,0	10,6	10,2	9,15	11,4	22,50	18,4	16,5	12,4	13,8	17,1	12,2	12,6	36,0	31,8	14,3	13,9	10,6	12,3	10,3	36,3	39,2	44,4	22,9
S131	2	1,60	1,17	1,22	1,01	1,31	1,45	1,34	1,31	1,67	2,19	1,49	2,14	3,07	1,94	1,46	1,63	1,26	1,56	3,47	3,66	3,91	3,63	3,16	2,57
S132	2	5,48	6,23	6,93	6,69	6,28	6,10	6,03	6,41	7,58	9,28	14,7	13,6	17,9	13,4	10,8	10,9	14,8	12,9	21,9	21,5	21,5	21,5	23,3	16,2
S133	2	6,21	4,72	3,85	3,28	3,18	3,39	3,10	3,01	3,40	4,13	3,71	3,38	4,87	7,23	4,95	7,36	6,73	7,78	9,22	6,69	8,63	7,83	11,8	9,90

Fortsetzung Tabelle 32:

S134	3	2,41	2,74	2,14	2,59	2,59	2,68	2,66	2,60	2,57	2,91	4,14	4,66	4,99	5,31	6,15	5,23	5,04	6,57	4,81	5,33	5,12	5,73	6,54	6,02
S135	3	4,76	4,68	4,86	5,12	8,51	11,4	9,81	5,71	5,50	6,84	5,72	5,44	5,65	5,38	9,24	7,09	6,45	14,6	12,5	11,0	13,8	11,9	15,2	19,0
S136	2	12,0	10,5	11,6	10,9	10,3	11,8	10,7	10,6	10,4	13,0	17,3	21,0	21,3	16,6	18,1	13,9	22,1	34,9	29,5	19,1	27,9	28,2	24,3	25,4
S137	2	7,66	8,44	9,04	9,44	8,85	8,65	8,64	9,34	10,7	12,5	10,4	9,96	10,8	12,4	15,1	12,0	11,2	20,8	19,3	26,2	40,6	28,9	29,6	31,7
S138	2	2,34	2,80	2,81	2,79	2,98	2,90	2,89	2,83	3,32	3,06	3,58	4,03	5,71	4,84	3,80	3,77	4,76	5,30	5,90	7,87	7,83	7,29	z.w.M.	z.w.M.
S139	2	k.A.	k.A.	6,44	6,39	6,36	6,54	6,90	8,18	11,7	11,7	11,2	9,22	9,83	16,5	19,2	18,9	13,5	14,0	16,3	27,5	24,7	27,7	22,9	k.A.
S141	3	8,05	5,88	6,78	6,49	5,80	5,15	6,17	5,88	6,23	7,48	6,53	9,64	8,60	10,8	9,12	7,20	9,17	15,3	15,3	12,7	13,0	k.A.	11,7	10,6
S142	2	13,7	13,3	15,0	13,3	16,2	13,5	13,2	14,3	15,6	13,2	14,1	18,0	28,0	27,8	34,2	22,0	19,2	23,1	21,0	25,6	38,0	47,6	43,6	27,8
S143	2	8,03	4,96	4,43	4,74	5,03	5,24	6,43	5,70	5,05	8,08	6,82	7,21	7,78	8,80	5,70	10,0	10,8	10,1	16,0	14,3	13,3	14,9	13,3	14,3
S144	3	6,52	8,40	10,2	9,21	9,23	8,83	8,89	7,85	7,94	9,47	10,7	10,9	15,5	15,3	13,6	15,5	21,4	28,8	30,4	28,7	28,8	28,8	27,8	31,0
S145	2	0,48	0,43	0,55	0,37	0,44	0,30	0,48	0,51	0,45	0,35	0,58	0,54	0,50	0,31	n.n.	0,46	0,63	0,55	0,54	0,74	0,94	0,80	0,78	0,98
S146	2	5,26	5,14	4,75	4,94	4,93	4,66	4,03	4,53	5,96	5,51	5,33	5,68	6,40	6,35	7,35	5,03	3,41	4,30	5,39	5,47	5,09	4,94	3,95	4,27
S147	1	7,88	z.w.M.	9,00	7,64	9,83	10,9	9,57	8,57	8,68	8,28	7,33	6,47	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S148	3	4,75	4,47	3,99	3,45	4,01	3,49	3,70	3,79	4,11	4,28	4,88	4,62	5,07	5,55	6,16	5,22	5,53	5,31	7,20	7,80	9,05	8,53	6,82	8,42
S149	3	8,07	10,2	11,1	10,9	12,0	10,3	11,2	11,4	12,7	11,4	10,9	23,4	18,0	23,1	29,9	25,8	23,7	30,3	31,2	38,9	45,7	34,8	33,2	33,3
S150	3	1,25	1,11	0,89	0,82	0,75	0,86	0,54	0,97	0,88	0,88	1,03	1,02	1,89	1,12	1,11	0,86	1,47	2,03	1,33	1,48	2,22	2,01	1,93	1,89
S151	3	5,52	6,59	5,81	5,71	5,46	5,42	4,96	5,81	5,51	6,10	7,54	k.A.	8,01	9,91	13,3	12,1	k.A.	13,3	8,10	8,75	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S153	3	12,1	11,4	9,10	9,74	8,76	9,77	11,2	13,7	9,77	17,7	14,4	12,7	11,7	11,2	16,8	21,1	27,0	28,2	21,9	19,9	36,1	32,8	35,2	25,9
S154	3	3,23	2,24	2,02	2,10	2,11	2,05	2,95	2,88	3,26	2,25	k.A.	4,08	3,41	2,90	2,90	4,89	4,70	5,44	5,28	4,31	4,28	5,30	4,23	3,52
S155	2	1,99	2,37	1,96	1,58	2,74	1,68	0,51	1,50	1,71	2,60	0,16	2,64	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S156	2	7,81	6,66	4,57	3,54	4,00	10,1	6,45	5,95	6,85	8,47	5,87	8,11	6,83	15,1	4,77	7,08	13,4	18,8	18,5	12,9	9,90	18,0	12,8	11,9
S157	2	33,5	18,0	37,4	20,1	20,1	12,3	14,8	12,2	12,7	11,2	13,5	19,1	17,5	15,4	23,5	18,7	13,7	12,5	22,5	29,1	27,7	17,7	17,2	15,9
S159	2	1,79	1,06	1,37	1,29	1,41	1,25	1,66	1,48	1,65	2,00	2,72	3,06	2,10	1,78	1,52	2,01	2,79	4,73	4,58	3,62	3,20	3,51	4,76	3,73
S160	2	11,0	11,4	11,5	12,3	12,5	11,6	10,6	12,1	11,3	9,65	21,2	17,3	20,2	28,9	31,3	23,4	20,4	31,6	39,4	33,9	28,1	25,3	28,8	28,0
S161	2	7,91	7,59	8,00	8,24	7,97	8,49	7,73	9,60	9,93	z.w.M.	10,2	11,1	11,2	12,9	12,9	11,9	12,4	12,7	11,7	9,33	11,3	12,2	11,2	10,1
S162	3	7,68	7,42	14,8	12,1	10,2	8,89	7,15	8,02	7,99	9,07	6,34	7,10	6,88	10,2	10,1	13,0	10,3	19,3	13,6	30,4	25,8	26,3	39,4	53,6
S164	2	13,1	17,4	11,5	10,9	10,3	11,2	11,4	10,5	10,5	16,1	34,4	17,5	14,3	14,5	36,9	29,6	27,1	41,8	45,4	34,8	69,2	40,2	38,6	75,4
S165	3	0,81	0,55	0,58	0,24	0,79	0,80	0,67	1,43	1,34	0,84	0,70	0,55	0,95	1,07	1,06	z.w.M.	1,72	1,48	1,29	1,58	2,13	2,60	2,26	2,25
S166	3	4,16	4,21	4,20	4,01	2,93	3,98	4,30	4,63	4,29	5,12	4,93	4,69	4,20	5,36	6,11	6,46	8,75	10,0	11,1	10,5	9,27	13,8	14,4	13,3
S167	3	7,54	7,88	7,67	7,50	6,15	7,14	7,08	8,59	12,5	8,93	7,30	5,60	6,11	6,84	6,53	7,39	6,60	7,20	9,58	17,9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S168	2	23,9	16,0	12,7	13,5	12,1	9,35	9,61	12,7	13,9	13,4	11,9	12,7	11,7	13,2	17,3	17,4	15,5	21,8	25,1	24,7	31,2	29,8	33,0	27,7
S169	3	7,92	5,84	5,91	6,46	5,96	5,29	5,23	4,58	7,67	7,23	10,4	8,69	8,03	9,84	8,22	8,74	10,5	11,1	14,5	12,1	12,1	16,8	15,2	9,86
S170	2	12,4	14,6	12,8	11,6	9,69	k.A.	9,51	9,26	7,53	9,19	10,7	8,35	8,51	10,1	24,0	14,4	12,2	22,3	20,7	34,3	30,3	17,5	29,8	29,8

Fortsetzung Tabelle 32:

S171	2	2,56	3,32	1,89	1,82	1,55	1,22	1,05	0,77	0,81	0,87	1,31	1,47	1,36	1,85	2,18	0,67	0,52	0,72	1,12	1,24	1,57	0,98	1,62	1,71
S172	2	0,20	0,17	0,17	0,21	0,28	0,22	0,24	0,25	0,13	0,28	0,32	0,35	0,33	0,27	0,27	0,59	0,54	0,48	0,60	0,65	0,69	0,53	0,47	0,51
S173	2	0,16	0,06	0,10	0,16	0,16	0,22	0,21	0,14	0,21	0,10	0,15	0,23	0,06	0,23	0,21	0,27	0,28	0,26	0,32	0,34	0,31	0,28	0,31	0,31
S174	2	0,96	0,90	0,98	1,18	1,20	1,25	1,13	1,42	1,53	1,52	1,58	1,67	1,74	1,77	2,33	2,22	1,93	1,93	3,39	4,04	4,17	2,72	3,33	3,97
S178	2	0,85	1,08	1,57	1,41	1,01	0,98	1,05	0,79	1,28	0,90	1,02	1,07	1,79	3,65	5,28	4,27	3,99	2,50	1,70	3,98	5,83	4,84	4,60	3,66
S179	3	k.A.	k.A.	0,92	0,94	1,55	1,33	1,20	1,45	1,38	2,17	2,05	1,98	2,57	2,63	5,02	4,08	3,29	5,06	3,61	4,58	7,34	4,31	4,50	5,44
S180	3	1,19	1,35	1,27	1,22	1,33	1,42	1,43	1,44	1,51	1,48	2,67	2,53	z.w.M.	2,40	3,20	2,89	2,81	3,27	2,54	2,12	3,44	4,73	5,21	3,62
S181	3	0,55	0,55	0,56	0,56	0,63	0,64	0,66	0,59	0,61	0,70	1,15	0,90	0,98	0,79	0,97	0,84	0,81	0,91	0,90	1,31	1,88	1,90	1,84	1,46
S183	2	0,75	0,64	0,71	0,74	0,60	0,45	0,97	3,80	0,89	0,87	0,67	0,90	1,28	1,22	1,28	1,08	1,00	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S184	2	5,45	4,09	4,87	8,02	4,23	3,06	2,37	2,55	2,59	2,17	2,38	5,72	4,02	3,12	2,29	4,57	5,28	3,58	4,16	8,67	8,10	6,82	8,27	5,08
S185	3	0,80	0,72	0,63	0,63	0,61	0,74	0,75	0,71	0,71	0,81	1,32	2,07	1,85	1,16	0,90	1,27	1,60	1,85	2,12	2,13	1,85	1,56	1,14	1,07
S186	2	3,29	2,73	2,56	2,38	2,66	3,23	2,80	3,12	3,07	2,40	2,37	2,40	3,45	4,01	4,75	5,58	4,01	2,95	3,54	4,12	6,12	4,85	5,42	6,30
S187	2	1,81	1,30	1,15	2,28	3,40	1,92	1,51	1,48	1,53	1,59	1,39	2,13	3,69	3,47	3,40	5,44	5,18	3,73	2,69	3,58	5,63	6,19	5,54	5,41
S189	1	2,40	3,04	2,58	2,06	0,76	2,32	2,27	2,32	1,87	2,12	2,11	6,90	5,94	3,30	2,97	2,61	2,85	3,41	6,41	8,14	7,46	8,31	8,59	5,65
S190	2	0,05	0,0	0,04	0,03	0,05	0,06	0,04	0,14	0,19	0,18	0,17	0,14	0,17	0,20	0,18	0,16	0,18	0,20	0,20	0,23	0,15	0,20	0,24	0,18
S191	2	4,99	4,98	5,10	6,54	5,87	5,18	4,46	4,54	4,81	4,74	5,29	9,42	6,69	8,96	3,55	5,97	6,21	10,0	8,61	6,78	6,21	6,66	6,85	8,75
S192	2	6,65	6,61	6,22	6,27	6,02	6,20	6,06	5,49	5,49	5,80	6,37	7,56	9,03	13,8	16,1	12,9	10,7	15,3	21,4	21,3	17,0	20,5	20,8	24,9
S193	2	6,60	6,39	6,64	5,97	6,34	6,46	5,42	5,68	5,31	13,1	12,3	9,14	8,06	7,85	7,03	10,7	13,7	11,5	11,4	9,17	15,0	12,1	14,9	16,3
S194	3	0,09	0,11	0,12	0,12	0,12	0,15	0,13	0,25	0,19	0,14	0,17	0,23	0,26	0,27	0,34	0,44	0,49	0,50	0,43	0,47	0,56	0,40	0,43	0,22
S195	1	3,41	2,82	2,64	2,36	2,58	2,36	2,96	2,99	3,03	3,03	2,93	2,48	2,68	2,30	3,26	10,6	5,68	4,30	6,49	8,10	8,35	21,2	21,6	17,4
S196	3	5,96	5,47	5,58	5,24	5,36	5,39	5,75	5,60	5,37	5,66	5,27	5,14	12,7	12,4	7,75	7,20	6,41	15,2	10,7	11,5	19,2	21,5	18,7	17,3
S197	2	6,09	6,29	6,53	6,73	7,86	6,39	7,20	6,85	7,38	7,48	8,77	9,54	8,56	9,28	8,77	7,66	11,4	13,7	14,9	12,9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S201	3	5,91	7,42	5,42	5,27	5,40	5,56	5,35	5,14	5,15	6,22	7,64	8,93	11,1	17,4	17,5	11,6	11,9	16,6	21,9	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S202	2	4,98	4,72	4,55	4,71	6,35	5,26	4,05	3,73	3,59	13,1	5,53	5,73	6,33	8,10	6,70	9,07	13,4	21,4	20,3	27,4	23,8	17,5	18,4	17,9
S203	2	1,49	1,46	1,46	2,42	1,83	1,96	1,43	1,21	1,34	1,13	1,47	2,07	1,72	1,20	0,74	1,23	2,40	1,71	2,29	1,93	2,04	1,97	2,94	2,68
S204	2	0,05	0,01	0,06	0,11	0,05	0,00	0,09	0,01	0,04	n.n.	0,15	0,14	0,34	0,18	0,21	0,08	0,16	0,36	0,28	0,23	0,31	n.n.	0,30	0,24
S205	2	1,44	1,45	1,42	1,33	1,33	1,39	1,60	1,48	2,04	1,72	1,94	2,24	1,78	2,78	2,01	1,94	2,39	3,68	3,43	3,97	2,20	3,18	3,74	3,56
S206	3	1,23	1,19	1,23	1,24	1,35	1,25	1,31	1,36	1,26	1,33	1,84	1,59	1,76	2,07	2,86	2,78	2,84	3,51	3,22	3,16	2,85	k.A.	k.A.	k.A.
S207	3	4,54	12,9	6,15	4,91	z.w.M.	4,20	3,95	3,90	5,38	4,00	4,17	3,85	3,98	9,63	5,80	8,66	5,85	3,78	8,69	9,80	15,0	18,8	10,8	13,0
S208	3	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,03	n.n.	n.n.
S209	3	2,31	2,54	2,04	1,98	2,32	2,28	2,17	1,91	1,83	2,04	3,07	2,64	5,15	3,86	3,06	2,60	3,66	4,70	4,80	5,83	9,08	7,27	7,44	k.A.
S210	2	0,39	0,33	0,28	0,27	0,27	0,29	0,19	0,25	0,35	0,57	0,55	0,70	0,50	0,40	0,30	0,31	0,45	0,87	0,94	0,66	0,89	0,70	0,84	0,67
S211	2	n.n.	0,18	0,03	0,04	0,02	0,06	0,05	0,02	n.n.	0,14	0,14	0,08	0,14	0,08	0,08	0,10	0,21	0,24	0,23	0,23	0,27	0,27	0,18	0,07

Fortsetzung Tabelle 32:

S212	2	19,9	14,6	7,63	6,84	5,54	15,4	14,0	11,4	6,73	6,05	5,10	4,89	14,8	8,65	10,2	5,55	4,29	18,4	20,3	20,0	19,9	22,1	20,4	22,1
S213	2	1,28	1,48	1,35	1,50	1,19	1,53	1,98	1,26	1,16	1,21	1,23	2,62	2,17	1,59	1,54	1,22	1,94	1,92	1,44	2,31	2,50	2,85	2,67	2,37
S214	3	0,02	0,65	0,63	1,19	0,70	0,64	0,78	0,62	0,65	0,65	0,90	0,92	0,74	0,60	1,68	1,88	1,81	1,62	1,87	1,46	1,48	1,90	2,07	3,08
S215	2	0,65	0,45	0,43	0,37	0,29	0,57	0,44	0,45	0,50	0,48	0,40	0,45	0,41	0,43	0,92	0,43	0,68	0,79	1,56	1,37	1,31	0,87	0,77	1,41
S216	3	0,62	0,56	0,46	0,45	0,38	0,38	0,33	0,48	0,68	0,63	0,68	0,64	0,43	0,49	0,73	1,66	1,09	1,14	1,40	1,45	0,99	0,93	0,84	1,51
S217	3	3,03	2,55	2,62	2,36	2,16	2,20	2,52	2,43	3,31	2,98	2,84	1,15	7,74	4,35	3,59	3,06	6,89	11,8	12,7	11,5	9,60	14,0	13,6	12,6
S218	2	0,56	0,47	0,56	0,50	0,57	0,49	0,66	0,87	0,83	0,93	0,79	0,77	0,61	1,01	1,32	0,84	0,78	1,13	1,24	1,39	1,14	1,37	1,36	1,21
S219	2	2,92	2,80	2,76	2,95	4,82	3,85	3,45	4,73	6,92	4,74	4,22	6,29	4,18	4,54	3,97	4,30	5,17	8,98	11,7	7,48	k.A.	5,78	6,31	8,08
S220	3	1,13	0,77	0,74	0,52	0,56	0,67	2,17	0,92	0,76	0,63	0,89	1,11	1,15	1,00	2,02	2,13	1,78	1,02	0,83	0,99	0,91	1,28	2,12	1,72
S221	2	0,41	0,24	0,37	0,35	0,45	0,37	0,28	0,18	0,19	0,22	0,20	0,21	0,19	0,29	0,32	0,41	0,44	0,31	0,12	0,48	0,50	0,30	0,45	k.A.
S222	1	2,27	3,25	2,96	2,86	2,03	3,13	2,63	2,66	2,34	2,45	2,72	3,14	3,25	k.A.	5,14	6,12	6,08	6,71	4,96	6,73	6,36	8,44	4,65	4,65
S223	3	8,79	7,78	6,70	6,32	6,40	7,12	7,68	7,23	6,73	5,35	7,48	5,96	5,43	4,42	8,11	z.w.M.	8,81	12,4	11,6	11,1	11,2	7,71	12,3	9,35
S224	3	2,53	3,74	3,08	2,82	3,21	3,17	2,77	2,54	2,43	2,57	2,58	5,88	3,98	4,87	4,19	4,34	4,57	4,48	14,6	14,5	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S225	2	7,72	7,98	7,96	10,1	10,5	11,3	9,13	7,76	9,02	10,0	15,5	11,4	10,7	11,5	10,2	10,8	10,2	15,3	11,0	12,7	10,1	10,0	12,9	13,8
S226	2	2,37	2,38	3,07	3,92	3,67	4,13	3,05	3,26	3,09	4,21	4,59	4,43	3,90	3,63	6,39	4,46	4,86	4,49	7,07	7,77	8,02	8,47	6,26	6,45
S227	2	6,88	23,6	12,1	9,80	11,1	10,8	7,99	8,06	7,81	12,0	11,7	8,98	9,42	15,3	14,3	13,2	12,8	11,5	21,2	20,0	22,9	22,6	24,3	22,3
S228	2	11,3	13,1	8,60	9,41	20,0	13,0	8,95	9,24	8,28	8,32	8,23	7,58	7,43	6,88	7,73	7,77	10,5	10,6	10,9	18,3	12,2	15,2	33,2	33,5
S229	2	3,75	3,82	3,82	3,93	3,81	3,72	3,11	4,37	4,26	3,99	3,84	3,73	4,68	3,96	5,17	3,79	4,12	5,28	5,67	4,67	4,51	4,24	k.A.	4,83
S230	2	1,27	1,29	1,39	1,36	1,12	2,03	2,40	2,15	1,58	1,46	1,46	1,37	1,38	2,38	2,06	2,64	3,44	3,27	2,33	2,32	2,67	2,12	2,36	2,34
S231	2	4,26	3,91	3,88	4,75	4,75	4,21	8,08	5,96	9,34	8,88	5,96	5,30	5,01	5,37	7,81	10,2	14,0	13,4	11,7	18,3	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S232	2	0,26	0,29	0,24	0,25	0,43	0,29	0,27	0,27	0,44	0,46	0,50	0,38	0,30	0,35	0,45	0,07	0,29	0,32	0,29	0,26	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S233	2	1,60	1,80	1,80	1,85	1,60	1,62	1,79	2,04	1,80	2,68	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S234	2	1,63	1,30	1,14	1,30	1,32	1,29	1,26	1,36	1,19	1,36	1,13	1,37	1,08	1,40	k.A.	k.A.	1,89	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tab. 33: Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion (20:00 bis 08:00 Uhr) von Melatonin (pg/ml)

Pat.-Nr.	Gruppe	20:00-20:30	20:30-21:00	21:00-21:30	21:30-22:00	22:00-22:30	22:30-23:00	23:00-23:30	23:30-00:00	00:00-00:30	00:30-01:00	01:00-01:30	01:30-02:00	02:00-02:30	02:30-03:00	03:00-03:30	03:30-04:00	04:00-04:30	04:30-05:00	05:00-05:30	05:30-06:00	06:00-06:30	06:30-07:00	07:00-07:30	07:30-08:00
S1	3	k.A.	k.A.	18,1	z.w.M.	100	134	91,3	129	138	141	143	145	120	136	137	147	51,0	132	91,3	91,5	92,2	56,8	k.A.	k.A.
S2	3	k.A.	k.A.	15,4	22,7	46,6	68,2	98,2	98,4	132	127	147	172	173	143	150	133	98,7	108	117	122	102	67,1	k.A.	k.A.
S3	2	k.A.	k.A.	14,5	44,9	118	126	141	125	170	185	214	170	200	169	190	205	201	201	183	151	134	109	k.A.	k.A.
S4	3	k.A.	k.A.	29,5	58,7	87,0	99,0	65,8	79,1	117	146	159	146	129	91,8	56,9	71,7	67,2	42,4	58,7	90,0	64,3	40,7	k.A.	k.A.
S6	2	k.A.	k.A.	24,8	34,5	52,5	68,7	44,9	76,7	77,3	64,9	67,4	78,2	100	99,3	108	102	118	85,0	63,2	57,7	44,5	38,1	k.A.	k.A.
S7	3	k.A.	k.A.	41,7	114	130	141	129	135	149	174	93,3	87,0	96,9	95,8	87,6	123	131	113	68,9	54,8	27,0	21,6	k.A.	k.A.
S8	2	k.A.	k.A.	20,3	37,2	64,8	68,5	76,1	92,8	83,8	129	124	121	117	107	146	125	122	108	138	147	157	136	k.A.	k.A.
S9	2	k.A.	k.A.	26,7	145	143	201	196	203	229	286	240	286	170	256	232	187	176	139	137	157	193	63,7	k.A.	k.A.
S10	1	k.A.	k.A.	14,5	24,0	87,9	109	101	55,1	56,8	136	185	89,4	185	194	127	163	195	175	123	139	106	103	k.A.	k.A.
S11	2	k.A.	k.A.	9,4	22,8	25,9	43,5	25,3	32,0	32,4	51,4	54,7	89,3	63,7	37,8	53,6	86,0	78,6	81,6	39,7	27,9	23,5	k.A.	k.A.	k.A.
S12	2	11,3	10,0	19,4	26,4	44,0	52,2	57,1	42,8	73,9	71,2	61,9	61,9	49,8	128	70,2	88,8	85,6	68,5	12,5	44,9	81,5	23,0	16,8	17,6
S13	3	k.A.	k.A.	17,8	12,0	16,9	25,1	34,3	54,2	63,1	57,5	36,4	57,5	50,7	68,0	93,0	83,5	45,1	40,4	29,7	31,3	24,7	41,7	22,1	k.A.
S21	3	k.A.	k.A.	72,0	154	107	146	119	219	229	159	174	159	194	242	211	166	177	140	125	73,0	54,6	29,5	k.A.	k.A.
S24	3	6,24	10,3	12,3	69,9	83,8	86,1	152	125	108	125	68,7	135	156	97,7	42,1	112	161	97,7	157	144	182	116	34,5	16,5
S25	3	23,0	19,0	15,0	16,1	44,8	46,2	107	103	152	164	152	147	148	128	120	85,6	82,7	150	152	160	95,3	119	166	126
S26	1	8,13	5,25	12,1	24,6	56,6	104	106	102	112	102	169	64,1	166	180	158	148	134	126	157	146	119	36,1	28,9	19,6
S27	3	16,1	16,5	27,3	80,2	95,6	63,3	100	105	60,8	105	103	58,6	63,5	47,1	66,1	67,5	16,0	33,5	27,6	20,1	19,4	11,4	11,7	12,5
S28	3	6,39	11,7	22,0	44,8	130	128	137	122	112	136	112	134	95,4	130	87,0	230	219	167	218	159	192	167	178	33,6
S30	3	22,4	46,3	137	111	149	186	61,2	147	183	147	170	89,6	125	107	99,2	163	50,6	78,1	78,8	81,3	143	74,0	154	26,6
S31	2	8,08	5,19	4,98	9,8	38,7	31,6	73,0	62,9	155	125	155	68,9	100	74,8	104	82,2	133	91,1	133	167	131	114	96,9	31,0
S32	2	10,6	17,7	113	104	69,0	116	118	85,8	70,9	52,8	63,6	179	78,8	142	60,7	135	175	126	113	81,4	61,1	33,5	14,6	13,0
S33	3	2,76	4,70	14,0	69,2	135	125	175	158	115	158	131	153	145	174	174	79,6	104	71,8	60,5	91,9	64,6	32,4	32,9	15,9
S34	2	3,29	4,41	21,0	41,9	47,8	122	83,0	75,0	28,5	75,0	98,2	92,5	111	167	68,2	91,1	122	107	183	166	131	101	62,3	21,6
S35	1	5,65	17,2	49,7	74,1	93,3	165	93,0	120	106	80,1	106	149	167	206	119	160	70,2	136	127	49,4	119	63,7	55,0	38,9
S36	2	10,3	21,2	27,1	42,8	38,7	50,8	52,7	135	101	135	96,4	92,2	128	129	165	97,1	56,9	73,6	77,1	87,0	55,4	34,9	29,3	16,6
S37	3	11,2	17,8	32,9	34,9	44,6	85,9	179	79,0	103	79,0	74,7	104	42,1	72,4	60,0	102	125	199	137	146	84,8	80,7	49,5	13,4
S38	3	13,5	45,2	89,8	118	84,4	67,5	17,1	238	134	85,7	134	117	174	90,7	114	103	45,5	101	171	147	96,3	6,48	23,9	44,9
S40	3	5,10	8,02	8,63	18,7	42,5	71,0	86,0	183	135	183	133	212	182	228	207	135	166	144	125	130	110	49,0	25,3	24,5
S41	3	31,4	47,9	75,8	131	118	119	145	161	160	133	160	175	240	200	92,8	185	145	84,4	129	70,8	52,7	27,8	17,9	1,90
S43	2	16,6	37,0	96,8	108	157	206	199	223	156	197	180	208	153	132	183	88,6	127	64,2	32,8	31,4	19,0	z.w.M.	k.A.	k.A.
S44	3	43,7	51,8	42,9	84,5	116	122	z.w.M.	94,8	109	151	126	119	96,8	99,5	66,9	114	92,1	77,6	69,1	69,9	36,6	26,7	11,4	5,19

Fortsetzung Tabelle 33:

S45	1	69,9	58,3	119	107	96,1	107	103	122	109	108	125	161	133	122	163	112	105	79,7	147	118	z.w.M.	41,0	z.w.M.	z.w.M.
S46	2	59,5	48,2	96,0	170	137	203	167	94,0	162	117	127	192	228	201	247	242	203	108	127	41,5	15,9	16,0	165	192
S47	1	198	166	137	77,4	26,2	10,8	11,0	10,0	175	120	46,4	206	189	186	230	110	168	194	188	139	140	101	44,2	19,5
S49	2	34,3	150	304	406	276	136	390	263	201	250	191	291	219	86,9	262	202	290	166	167	149	66,8	69,1	10,8	k.A.
S51	3	3,73	2,50	2,50	2,5	45,4	17,9	16,5	23,5	31,8	165	142	357	158	266	336	136	143	192	330	266	169	23,9	178	136
S52	2	2,50	173	103	162	623	196	103	223	59,4	86,3	81,7	156	123	43,6	25,5	3,58	21,4	24,1	22,2	38,7	26,8	17,9	13,3	19,3
S53	3	2,50	2,50	2,79	21,5	42,1	8,37	42,6	3,69	15,7	14,3	167	63,0	107	84,7	228	60,2	93,6	44,0	61,1	21,4	111	20,4	42,4	11,1
S54	3	n.n.	n.n.	43,7	72,8	75,4	38,7	28,6	121	13,8	108	119	16,8	100	223	50,3	57,7	108	411	495	207	224	132	99,2	29,9
S55	2	4,25	6,45	29,0	74,1	66,8	158	113	189	141	700	673	723	254	172	86,1	44,0	122	195	75,8	29,3	20,3	11,1	7,75	k.A.
S56	1	9,97	14,3	22,1	27,8	50,0	236	207	156	151	1088	267	785	467	1387	228	348	208	377	156	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	20,8	18,1
S57	1	4,74	15,9	28,2	63,0	z.w.M.	z.w.M.	48,8	87,5	156	45,3	29,5	5,05	z.w.M.	z.w.M.	71,2	78,0	63,0	z.w.M.	59,3	68,5	652	77,8	z.w.M.	26,4
S58	1	5,00	5,90	5,10	10,8	15,7	27,2	38,6	55,9	33,8	124	104	37,1	84,3	78,5	65,8	58,6	47,3	37,5	46,8	44,5	38,8	14,8	15,8	12,5
S59	3	3,40	8,80	15,7	7,20	69,4	88,7	73,4	216	406	87,5	29,3	396	210	118	34,4	78,9	96,4	123	130	103	38,0	18,6	10,0	6,60
S60	3	6,20	6,80	30,0	60,1	z.w.M.	145	69,8	133	442	37,3	98,8	218	146	105	438	412	318	351	182	37,9	60,8	z.w.M.	10,2	12,8
S61	3	11,9	58,1	191	305	486	341	388	558	284	326	518	956	536	840	828	510	239	242	284	213	282	102	59,5	44,5
S62	1	3,38	5,48	8,77	12,9	8,65	15,4	24,3	25,5	22,4	32,1	23,3	29,3	27,1	20,4	28,6	33,4	41,4	45,6	50,0	38,7	32,1	24,3	16,5	9,31
S64	2	5,46	5,74	19,6	31,5	56,4	68,2	63,8	111	120	124	125	115	92,5	155	138	146	122	159	174	119	107	96,3	53,6	78,5
S65	1	2,80	2,10	n.n.	2,30	5,00	24,4	53,4	48,1	56,3	92,0	77,5	90,8	71,4	73,5	z.w.M.	z.w.M.	60,5	75,9	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	k.A.	k.A.
S67	1	37,7	51,0	85,1	101	184	180	158	119	162	238	176	203	217	176	157	218	317	236	215	185	204	162	113	77,7
S68	1	1,70	1,80	1,10	5,70	33,5	64,4	71,1	78,0	116	116	126	115	106	99,4	126	123	46,5	60,5	55,7	50,9	95,1	36,0	54,7	34,1
S69	1	13,6	25,7	50,7	56,3	84,1	46,6	176	151	116	164	136	75,6	120	68,0	243	178	175	173	163	232	94,9	168	58,8	49,2
S71	2	116	182	25,0	611	41,3	91,4	209	92,3	128	122	212	59,5	59,0	86,0	160	60,3	52,1	31,0	24,7	15,1	13,7	14,1	14,0	21,0
S73	3	z.w.M.	4,74	14,3	44,9	64,0	98,1	249	z.w.M.	213	351	267	z.w.M.	306	80,4	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S74	2	5,60	4,20	18,7	58,6	111	133	139	138	212	140	248	258	197	183	246	187	209	338	137	274	227	142	103	58,1
S75	3	4,20	4,10	14,5	30,8	44,0	26,5	52,9	32,3	69,9	83,4	51,5	33,7	34,2	20,1	29,0	20,5	30,2	43,7	32,1	23,4	9,5	6,80	5,40	3,70
S76	2	5,70	4,90	16,3	67,5	139	222	49,4	198	742	433	525	356	231	287	274	222	164	96,9	36,0	43,3	27,5	23,7	17,0	10,7
S77	2	3,00	5,30	17,5	28,4	30,0	32,6	42,8	33,0	41,3	34,5	30,1	37,4	42,8	60,7	43,4	51,5	43,3	22,6	27,5	17,0	13,5	14,2	13,9	8,20
S78	1	13,4	19,0	33,9	34,0	30,2	49,5	41,1	48,0	77,2	69,3	92,1	95,1	103	63,7	74,1	89,6	69,1	42,7	27,4	17,3	15,9	11,8	8,40	11,9
S80	3	65,5	45,6	249	310	408	306	265	873	1214	309	382	371	329	1025	722	235	844	211	926	913	594	390	28,8	332
S81	2	n.n.	n.n.	n.n.	18,0	1,70	25,6	111	44,5	79,9	740	84,1	538	107	149	689	753	501	556	432	856	782	z.w.M.	716	513
S82	2	546	773	407	399	628	167	28,8	170	678	10,0	515	z.w.M.	9,90	4,80	8,90	8,50	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S83	1	4,10	3,20	3,20	3,70	2,80	3,40	4,60	11,6	55,0	48,9	82,3	80,3	134	139	24,4	125	110	161	56,1	40,1	147	298	76,7	32,8
S84	1	4,20	4,20	6,30	9,90	8,30	55,0	64,7	87,6	115	103	136	126	26,3	30,8	57,7	30,6	48,9	24,1	11,1	28,5	10,8	27,0	31,6	6,60

Fortsetzung Tabelle 33:

S85	1	2,70	3,00	4,10	3,40	5,10	11,9	32,3	71,1	86,8	90,8	94,3	88,9	74,8	60,4	89,3	72,2	95,3	82,1	59,5	37,8	84,1	z.w.M.	36,7	z.w.M.
S86	1	3,59	3,65	6,56	15,2	41,9	43,7	69,1	139	751	111	414	56,4	80,6	41,5	72,0	49,3	526	76,1	40,9	66,9	32,0	63,2	9,40	6,30
S87	2	k.A.	4,84	22,3	29,0	47,1	24,1	36,4	28,3	52,6	68,0	54,7	55,4	40,9	26,3	28,1	32,2	33,7	32,6	20,3	16,0	21,2	11,5	11,6	11,3
S88	1	0,70	1,30	1,10	1,10	13,3	7,50	14,5	12,3	75,8	26,9	25,5	62,5	26,4	21,7	18,8	37,9	825	135	46,5	52,8	180	24,4	15,4	12,5
S89	3	k.A.	18,3	16,4	77,2	14,9	15,0	490	29,9	31,9	448	2824	181	3979	35,4	107	1161	224	1513	313	4475	18,1	4320	190	4,10
S90	1	28,3	1,90	22,9	5,00	29,8	88,8	114	114	37,7	z.w.M.	134	z.w.M.	65,5	67,1	69,2	68,2	61,6	90,4	120	114	58,7	69,6	14,3	8,90
S91	3	1,50	2,00	7,30	5,50	10,9	21,2	22,0	27,1	18,4	29,3	38,8	31,4	18,4	19,7	20,8	21,0	14,9	11,6	8,70	4,70	2,10	1,70	1,30	0,90
S92	2	2,70	1,70	1,40	5,80	12,6	27,0	40,0	47,0	48,4	57,0	63,8	56,6	76,8	64,7	68,8	65,5	60,2	42,9	43,9	54,4	49,2	61,8	51,1	36,3
S93	2	2,92	5,05	2,87	6,78	9,18	18,7	39,7	36,4	35,8	44,3	48,3	44,9	65,2	37,5	25,2	23,4	20,6	20,9	9,93	8,30	5,32	10,7	2,06	7,79
S94	1	5,56	7,07	17,8	13,8	26,5	11,7	14,5	42,6	26,5	13,4	17,6	10,2	20,2	29,3	33,3	29,6	18,3	21,3	2,99	0,66	1,48	0,96	2,33	0,95
S95	1	1,70	0,84	2,21	10,0	5,89	8,62	12,7	27,8	12,7	30,0	25,1	19,9	13,1	35,8	17,8	22,3	15,2	33,3	12,3	15,6	18,0	4,47	4,96	2,68
S96	1	4,62	6,23	12,6	32,4	23,2	61,1	54,6	56,6	53,0	59,1	76,7	54,8	21,2	48,2	54,8	50,5	18,0	37,9	8,52	11,0	7,47	20,5	15,2	6,40
S97	1	n.n.	0,02	0,12	0,05	0,12	0,29	0,50	0,33	0,50	2,19	0,66	0,47	1,63	0,60	2,21	0,23	0,45	0,26	0,22	0,41	0,29	0,12	0,05	n.n.
S98	2	2,63	5,24	12,1	15,2	14,0	12,5	8,57	6,17	5,96	8,15	11,3	10,8	21,9	8,78	5,07	8,25	4,68	9,86	4,18	5,64	0,67	0,43	0,10	0,15
S100	2	60,3	59,5	59,1	70,1	96,3	71,5	73,8	84,9	91,0	63,6	53,1	52,4	47,5	38,6	45,4	22,8	16,8	30,9	7,57	2,30	0,31	0,20	0,01	0,16
S101	2	0,36	2,50	12,7	18,2	22,8	38,1	41,7	45,5	44,1	52,8	45,3	31,6	35,2	30,9	26,0	19,6	22,8	13,3	5,56	0,65	0,54	0,05	0,25	0,05
S102	3	3,97	0,17	0,19	0,29	2,89	1,86	3,20	13,9	35,0	28,5	22,2	13,5	21,6	9,37	5,86	16,3	5,51	11,2	4,58	11,3	9,23	7,63	n.n.	n.n.
S103	2	0,31	0,20	2,58	12,4	39,1	48,0	27,1	53,6	49,5	62,1	84,1	101	64,3	122	101	150	135	53,2	43,6	48,7	51,0	39,7	29,0	5,83
S104	2	4,55	13,0	1,38	4,22	4,88	9,59	20,3	21,6	17,9	19,6	16,7	23,6	19,1	19,2	33,7	35,4	23,6	30,0	44,9	23,8	17,7	12,0	5,91	6,34
S105	2	3,82	4,03	5,43	4,13	7,37	7,89	5,38	5,63	7,89	16,0	18,1	35,1	28,8	38,6	86,9	46,7	78,8	87,1	116	93,3	81,0	59,8	46,3	30,5
S106	1	0,57	0,26	0,42	1,78	2,99	2,91	7,74	11,8	7,06	11,0	4,87	7,68	9,06	7,77	7,94	8,14	7,33	7,77	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.
S107	2	1,26	1,07	1,17	0,61	1,25	0,81	1,24	4,82	9,53	12,3	17,5	15,7	21,5	17,8	21,8	19,4	17,0	15,4	13,8	13,9	10,7	12,7	9,89	4,60
S108	3	8,05	2,87	13,9	14,9	55,4	91,9	108	131	89,7	153	90,5	96,9	159	126	122	128	97,1	116	102	99,2	110	45,9	41,6	21,5
S109	2	0,88	0,60	3,02	10,6	28,2	43,7	44,6	72,7	57,8	60,0	62,4	82,1	61,8	69,0	59,7	46,1	74,2	55,1	62,4	60,7	51,5	45,2	43,4	12,1
S111	2	0,17	0,67	10,7	29,5	62,0	69,8	88,8	116	111	107	60,5	76,5	63,6	56,7	82,0	50,8	35,7	33,1	32,4	8,69	1,97	0,54	0,11	0,41
S114	3	0,04	0,10	0,06	1,04	1,61	11,0	19,9	31,1	34	42,4	28,6	56,2	62,5	60,2	77,7	57,7	53,7	48,2	65,9	53,8	38,4	34,4	3,89	0,29
S115	3	n.n.	n.n.	0,12	0,54	11,0	93,1	77,4	93,9	118	146	166	157	167	48,1	101	53,6	43,1	31,2	25,0	12,4	0,43	n.n.	0,31	7,73
S116	2	0,10	0,10	0,00	0,30	0,40	8,80	16,4	24,4	33,5	38,4	36,2	56,7	51,3	147	113	180	150	178	158	138	70,0	29,0	15,9	8,90
S117	2	7,90	9,20	4,00	3,40	3,10	3,60	2,80	3,40	5,90	11,6	9,00	17,8	7,50	6,70	2,40	7,90	5,90	2,70	2,80	2,50	3,30	3,90	3,00	0,70
S118	2	2,70	2,50	8,20	8,60	5,80	9,40	8,60	3,40	0,00	14,8	12,9	5,80	10,5	20,2	13,7	16,9	4,20	12,7	0,20	11,5	11,1	7,60	6,50	11,2
S119	2	8,00	1,80	11,4	14,1	28,6	32,9	22,0	26,1	8,40	33,6	44,5	37,3	35,5	71,2	41,5	53,5	57,3	57,4	24,8	10,9	8,30	11,1	6,30	2,90
S120	3	9,70	z.w.M.	12,8	15,0	8,20	8,20	16,0	8,80	8,40	8,90	6,50	11,3	7,60	13,6	z.w.M.	2,20	10,5	10,6	16,4	12,6	6,90	2,60	1,40	0,30
S121	2	4,86	1,37	4,08	4,99	6,08	6,18	6,60	8,35	7,16	8,66	9,5	10,6	11,3	11,3	11,5	6,96	10,3	7,46	5,91	3,94	3,12	0,68	1,60	0,56

Fortsetzung Tabelle 33:

S122	3	0,70	2,37	8,16	10,6	7,88	10,4	24,4	36,4	31,3	21,8	24,5	19,0	26,2	23,1	18,5	29,4	15,0	21,9	32,4	20,8	12,3	6,84	4,52	4,29
S123	3	1,80	1,40	5,90	8,20	14,4	10,8	10,4	28,5	24,0	30,1	45,1	45,5	67,7	130	117	69,7	73,7	66,5	95,9	50,1	66,9	56,6	19,4	14,0
S124	3	2,40	3,50	8,50	15,1	40,3	43,0	70,3	83,6	78,1	92,0	96,3	112	133	147	132	110	106	55,9	68,6	58,4	40,8	24,5	2,70	9,90
S125	2	3,36	2,34	2,54	3,07	6,05	22,6	38,6	54,4	66,1	55,2	34,3	50,0	333	37,3	49,9	48,0	49,9	42,8	46,2	115	20,5	z.w.M.	10,6	7,25
S126	3	1,20	3,40	1,00	2,80	2,70	2,50	4,60	3,90	k.A.	5,30	5,70	5,80	k.A.	6,90	6,90	7,50	6,30	6,10	6,90	5,70	6,30	7,10	5,80	5,80
S127	2	3,02	2,17	9,50	15,2	20,6	17,7	49,7	37,2	65,3	50,1	51,4	100	73,1	98,0	109	106	107	96,8	63,7	31,8	38,4	27,8	19,5	5,07
S128	2	4,70	6,20	15,9	18,9	27,5	28,2	42,7	26,2	35,8	18,4	46,3	20,9	37,7	45,0	50,5	39,9	13,6	40,1	59,9	31,1	27,4	7,90	5,10	11,8
S129	2	8,76	7,25	8,34	10,7	29,2	12,9	24,7	28,1	30,0	80,7	40,0	74,8	139	85,8	83,2	97,1	151	143	86,2	39,4	49,7	64,7	18,7	52,4
S130	2	2,22	8,34	27,8	36,8	59,9	71,6	68,5	49,9	46,6	60,3	70,2	33,1	13,9	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.
S131	2	3,80	7,10	18,7	6,90	16,3	19,4	19,5	21,1	24,8	20,7	24,4	25,5	26,1	20,4	18,7	22,7	20,3	22,1	17,6	14,4	5,30	2,70	3,00	2,10
S132	2	1,30	2,80	3,40	5,60	8,50	9,40	13,2	12,6	13,9	14,7	25,3	14,6	1,30	9,9	15,4	13,6	11,5	12,2	9,60	7,30	5,30	3,10	4,40	z.w.M.
S133	2	2,70	2,20	2,30	3,10	5,20	6,5	5,30	7,50	10,0	14,7	15,7	18,4	23,9	24,1	20,5	26,5	40,7	23,5	16,0	15,8	15,7	12,4	9,00	9,60
S134	3	2,50	3,20	6,10	8,60	12,6	14,1	22,7	20,4	6,70	16,3	25,0	28,0	16,5	11,9	10,0	3,70	2,10	1,90	1,80	1,30	1,00	0,90	1,30	1,10
S135	3	1,78	3,91	9,43	15,9	11,3	17,2	20,0	18,0	15,5	24,0	21,5	12,5	14,8	25,5	15,9	16,5	13,3	8,92	5,50	5,22	6,31	6,60	3,89	2,36
S136	2	1,30	1,90	2,40	4,60	11,3	15,1	15,8	15,5	23,9	z.w.M.	28,4	33,2	22,3	20,5	8,10	10,6	7,20	15,0	7,60	5,50	4,00	1,80	1,00	1,40
S137	2	1,90	1,70	1,30	1,40	1,50	2,60	4,10	5,40	7,00	9,20	9,30	10,8	11,5	14,5	15,8	17,2	16,6	14,3	14,5	14,0	10,2	6,30	4,10	3,20
S138	2	0,90	1,20	2,10	4,00	7,00	9,70	13,5	11,0	16,3	21,2	22,6	25,7	23,8	28,8	22,6	31,6	28,4	19,1	26,6	24,3	23,6	16,0	8,30	4,10
S139	2	0,00	0,00	2,90	6,50	10,0	13,9	17,4	16,7	24,1	21,9	23,5	18,9	17,7	17,7	19,7	20,7	14,7	11,0	10,4	7,20	5,70	3,40	2,30	0,00
S141	3	1,48	1,71	1,90	2,61	1,70	3,37	4,30	5,53	2,56	11,5	9,6	9,44	9,72	5,58	6,29	3,36	1,66	6,94	2,42	4,14	2,56	k.A.	1,46	1,61
S142	2	1,32	1,72	2,27	3,11	4,02	7,46	9,43	11,5	16,9	27,4	30,1	46,0	31,4	46,4	43,6	38,4	42,1	25,9	36,9	12,6	6,03	2,77	1,99	1,63
S143	2	0,89	0,35	1,18	2,06	2,80	3,37	1,31	5,79	7,32	2,92	5,94	6,38	9,75	4,48	3,81	3,51	4,43	4,53	1,46	5,84	3,78	1,44	1,2	1,05
S144	3	1,09	1,39	3,49	14,7	24,1	21,0	21,0	24,5	13,2	37,4	38,8	45,6	39,7	43,8	36,0	53,3	60,1	36,9	39,0	20,1	3,47	2,16	1,23	0,75
S145	2	1,37	0,93	1,31	3,64	5,58	9,37	10,5	15,4	28,3	76,9	107	90,5	116	75,9	z.w.M.	105	92,7	41,7	22,3	19,6	10,5	1,96	1,89	1,44
S146	2	0,60	1,36	1,74	7,89	21,0	85,5	111	79,9	15,5	82,4	258	193	192	41,1	80,6	25,1	35,7	19,0	32,0	46,2	24,1	32,9	5,66	3,08
S147	1	4,13	1,91	4,56	13,2	13,8	7,99	18,0	18,5	17,7	9,16	22,8	81,3	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S148	3	2,05	3,62	1,25	2,56	2,22	1,84	2,85	3,24	5,87	6,61	16,7	21,0	18,9	12,1	31,4	25,2	32,0	18,1	9,7	10,4	8,70	17,5	12,4	12,2
S149	3	0,91	1,27	3,31	3,42	4,84	6,93	7,92	10,2	14,3	14,7	15,8	7,63	21,8	26,4	35,5	25,7	14,1	13,3	16,8	8,59	7,00	2,40	2,29	1,52
S150	3	1,55	1,57	1,97	2,70	5,14	9,10	14,1	14,0	6,91	14,2	16,6	10,7	22,3	15,9	12,3	6,28	15,0	5,78	12,9	9,39	3,24	1,46	1,40	0,88
S151	3	0,71	0,74	0,87	0,95	1,72	2,90	6,49	8,26	8,55	17,6	17,4	k.A.	22,8	50,5	45,5	29,6	k.A.	4,84	15,4	30,8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S153	3	0,69	0,62	0,97	1,01	1,90	3,65	5,27	5,73	5,83	9,11	11,7	9,02	10,2	5,85	8,54	10,5	3,32	1,40	1,38	11,9	3,79	6,90	0,78	1,24
S154	3	0,57	1,46	2,53	4,05	4,46	10,4	12,3	11,6	14,4	13,9	k.A.	3,82	11,5	10,4	15,2	12,1	12,6	10,7	6,70	3,09	1,83	1,49	0,66	0,75
S155	2	3,69	3,98	6,43	86,7	0,00	163	468	133	265	164	z.w.M.	200	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S156	2	1,49	3,31	15,1	69,6	115	142	128	147	143	196	216	211	195	145	179	118	119	82,4	38,4	14,5	4,51	3,75	3,06	3,23

Fortsetzung Tabelle 33:

S157	2	17,7	15,4	12,6	10,2	27,0	13,9	19,4	13,0	14,4	18,9	18,2	11,1	13,0	14,2	20,6	9,55	10,3	10,1	9,19	11,6	11,9	6,60	5,21	7,60
S159	2	12,5	12,8	38,7	94,6	262	207	234	278	369	189	192	175	171	155	295	102	124	110	153	5,71	62,5	20,3	37,5	1,48
S160	2	33,0	6,40	36,1	232	449	422	389	233	427	144	377	338	510	98,5	258	199	164	213	96,3	160	15,4	38,4	27,5	18,4
S161	2	5,33	5,25	3,29	11,7	12,1	12,1	19,6	25,7	24,4	197	38,7	26,6	65,4	56,5	61,5	131	33,9	36,5	57,1	31,2	35,8	117	28,9	39,2
S162	3	9,64	11,3	13,5	12,6	13,5	12,6	28,5	26,8	47,6	60,3	85,6	69,2	72,1	72,1	71,4	67,3	57,8	65,0	80,9	76,0	70,5	50,7	27,5	31,6
S164	2	7,20	7,60	8,10	5,80	9,80	14,3	21,0	27,2	28,6	40,8	38,1	30,8	31,7	34,2	36,6	38,7	28,3	43,1	30,0	37,4	26,7	26,2	16,5	11,8
S165	3	4,50	5,00	10,0	40,2	75,2	88,9	126	130	153	134	140	121	168	175	188	185	139	90,9	63,0	51,5	26,2	11,6	10,1	10,3
S166	3	9,40	18,2	13,6	21,6	40,9	80,1	63,1	92,2	85,6	73,0	186	163	146	100	202	245	192	146	268	200	72,7	24,2	11,8	12,1
S167	3	n.n.	4,10	13,9	11,9	36,4	40,7	85,5	98,0	110	130	114	128	128	167	132	159	120	104	16,3	71,7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S168	2	25,5	15,8	26,2	25,3	21,0	24,9	20,7	22,9	34,3	60,0	88,2	102	151	195	231	271	207	223	292	271	290	246	213	121
S169	3	14,9	14,1	17,5	30,3	27,7	73,8	94,1	96,4	87,9	130	124	134	102	82,9	69,0	93,9	51,6	50,7	43,9	36,8	26,2	16,9	15,9	11,3
S170	2	12,0	7,94	13,1	9,53	n.n.	k.A.	37,1	87,2	143	151	85,9	241	740	279	303	209	229	260	225	237	151	80,9	65,7	36,0
S171	2	86,8	124	149	248	308	352	372	473	542	415	516	410	438	330	313	287	241	288	205	129	118	47,0	26,1	20,2
S172	2	9,61	9,33	24,2	86,0	395	147	631	912	22,6	42,8	27,8	132	120	719	1485	1697	1064	1022	137	122	117	43,1	19,1	14,2
S173	2	11,2	13,0	40,9	60,4	74,5	66,6	70,5	75,2	83,8	89,7	128	110	40,4	102	54,6	82,5	81,6	88,5	57,8	66,4	34,1	19,1	13,6	13,7
S174	2	12,8	18,2	19,6	13,8	24,7	55,1	65,3	85,9	114	142	109	110	115	127	116	177	137	131	107	124	97,2	91,6	61,8	37,2
S178	2	47,7	n.n.	42,4	6,36	27,2	50,1	56,1	58,6	19,6	77,9	75,8	94,3	82,1	104	111	94,4	71,0	61,0	33,6	29,5	18,3	0,81	12,8	13,2
S179	3	k.A.	k.A.	31,0	57,5	59,5	80,6	21,8	138	513	112	106	123	121	143	138	123	255	128	129	109	45,9	41,8	26,0	22,0
S180	3	15,1	16,0	38,2	76,0	86,0	65,8	86,5	118	121	141	126	130	130	157	145	129	126	112	83,1	55,7	z.w.M.	38,7	23,6	8,29
S181	3	13,7	5,62	9,80	4,52	16,4	62,0	113	119	z.w.M.	158	190	206	206	392	167	163	213	132	110	186	107	18,2	44,1	42,8
S183	2	70,1	38,2	26,4	63,2	z.w.M.	z.w.M.	120	132	118	84,4	90,9	98,1	131	162	159	105	76,3	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S184	2	8,19	6,62	8,21	16,9	23,6	36,8	z.w.M.	53,7	51,8	54,5	58,6	71,0	41,1	69,9	z.w.M.	54,8	53,3	47,2	47,6	36,8	30,7	16,1	14,5	8,00
S185	3	69,9	77,1	98,0	108	118	148	149	154	152	107	112	125	88,2	79,1	75,4	67,7	70,5	50,7	35,9	24,4	19,3	10,1	8,67	8,97
S186	2	14,8	25,9	38,8	76,1	92,1	126	142	228	189	184	155	187	180	194	248	186	162	144	170	85,1	62,4	62,4	39,9	25,3
S187	2	73,4	134	167	153	150	148	169	161	175	145	187	166	307	443	543	268	217	301	123	94,1	128	56,9	21,2	21,6
S189	1	8,43	9,77	8,01	27,4	59,8	113	156	229	192	257	247	291	250	290	268	187	228	211	277	289	171	109	76,4	42,8
S190	2	12,5	20,1	55,5	113	189	225	244	489	381	269	269	310	342	224	260	190	210	144	158	96,4	77,4	43,7	27,4	26,3
S191	2	12,1	9,84	17,2	40,2	37,9	35,9	35,9	40,8	59,0	46,6	50,0	19,5	42,0	45,6	31,3	35,8	28,2	25,7	47,3	34,0	14,7	31,7	7,92	11,4
S192	2	9,73	11,0	7,46	28,4	29,9	36,1	85,4	104	113	80,6	175	255	141	255	150	228	249	198	169	142	49,0	46,9	25,9	42,0
S193	2	1,98	9,93	11,2	10,4	8,55	10,9	27,7	36,2	47,5	46,8	69,8	58,0	64,8	49,3	74,7	79,8	75,2	72,0	69,1	65,7	67,8	79,2	55,5	40,3
S194	3	12,5	6,77	9,33	70,9	91,5	109	107	123	126	131	133	171	130	152	164	39,7	136	92,8	62,4	36,9	42,5	17,9	13,1	19,9
S195	1	20,5	21,4	21,4	22,1	13,3	12,0	22,9	64,5	77,2	130	87,2	z.w.M.	102	z.w.M.	106	119	102	86,7	97,7	z.w.M.	79,8	67,3	58,8	36,8
S196	3	0,00	6,30	7,45	5,27	0,00	10,4	9,3	21,2	32,9	39,4	53,5	z.w.M.	48,8	43,2	49,9	54,7	8,54	48,1	50,8	58,3	62,1	50,7	56,5	54,5

Fortsetzung Tabelle 33:

S197	2	55,4	12,4	18,4	38,9	84,9	91,6	189	160	91,7	179	109	61,7	270	59,0	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	z.w.M.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S201	3	23,5	z.w.M.	52,8	75,6	96,8	151	113	176	142	124	172	149	92,0	z.w.M.	108	152	162	108	126	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S202	2	15,3	14,6	23,5	46,5	89,3	93,5	83,6	139	320	165	312	188	208	309	150	151	132	175	156	198	173	138	74,1	69,9
S203	2	15,1	12,8	14,2	10,2	12,1	23,7	29,5	41,8	73,5	59,2	72,7	83,2	46,7	42,2	n.n.	33,5	44,8	28,0	40,1	28,2	43,2	39,0	26,8	17,5
S204	2	23,1	8,80	17,7	9,39	36,5	48,8	79,3	87,7	102	93,7	115	113	100	108	75,9	126	204	171	170	22,1	22,6	32,0	11,3	12,2
S205	2	3,32	10,3	38,1	62,2	99,6	141	161	133	130	143	107	127	173	94,6	109	125	103	170	105	35,5	41,3	17,4	11,3	5,53
S206	3	73,3	79,9	108	131	154	99,5	156	168	158	94,6	199	140	266	171	134	91,4	143	51,6	24,3	13,9	5,96	k.A.	k.A.	k.A.
S207	3	8,82	7,36	6,49	n.n.	6,9	9,48	16,6	30,4	30,0	42,2	43,4	65,5	47,1	58,0	89,4	74,0	85,1	42,5	75,4	64,2	75,9	107	75,4	89,4
S208	3	11,8	38,2	55,1	83,5	118	117	128	158	139	159	132	187	142	116	169	119	122	83,5	41,4	37,4	18,3	8,09	0,20	14,7
S209	3	12,5	8,23	2,30	12,7	34,2	53,5	56,0	81,2	77,9	114	129	135	137	152	125	140	124	148	137	147	117	58,0	38,4	k.A.
S210	2	16,6	14,7	17,6	37,3	83,3	93,0	114	157	217	264	191	193	140	216	164	181	172	229	217	113	227	224	109	36,1
S211	2	16,6	41,6	81,1	54,3	121	127	167	159	159	210	182	237	252	325	330	267	248	341	172	93,9	106	47,0	23,2	n.n.
S212	2	29,3	49,3	59,5	71,3	89,6	83,0	75,3	81,4	68,9	66,1	66,0	58,1	68,3	49,7	46,5	42,0	31,2	26,7	16,8	15,7	12,3	11,9	12,8	12,1
S213	2	21,7	22,7	48,0	66,7	65,6	91,1	106	132	118	106	80,9	81,1	120	172	94,4	109	84,4	102	80,5	68,2	71,3	38,3	21,3	14,6
S214	3	128	131	165	82,9	93,0	89,7	153	109	83,3	107	179	103	217	148	83,2	33,2	21,0	15,3	10,3	13,0	17,5	19,0	11,9	18,7
S215	2	20,6	39,0	75,2	71,3	119	117	176	154	281	264	228	574	893	301	371	255	197	176	262	174	258	140	98,0	62,1
S216	3	61,5	71,0	140	127	144	111	165	126	141	223	209	155	162	135	147	12,5	187	148	121	124	53,4	46,2	27,0	17,3
S217	3	54,6	113	149	137	66,4	135	208	212	162	76,9	178	z.w.M.	228	81,7	122	123	114	116	139	60,7	44,0	34,8	30,0	12,5
S218	2	n.n.	17,5	25,1	28,7	40,8	44,2	61,2	116	150	118	165	162	124	139	133	136	127	85,2	102	95,4	53,1	25,6	20,1	17,8
S219	2	34,5	42,9	67,5	92,8	66,3	147	141	122	134	130	161	118	139	207	115	136	146	132	130	35,7	k.A.	24,3	33,8	27,8
S220	3	14,1	29,3	92,7	63,1	254	338	439	388	362	339	337	268	410	313	322	296	394	242	213	262	278	292	215	166
S221	2	8,85	4,13	10,1	3,34	2,35	2,23	17,1	47,4	55,7	102	93,9	86,1	113	121	154	167	222	209	102	229	242	65,5	94,2	k.A.
S222	1	28,1	65,2	98,5	153	259	245	211	283	291	260	288	226	282	k.A.	252	200	202	18,6	142	140	83,7	43,6	28,8	21,1
S223	3	41,8	45,3	77,4	90,8	z.w.M.	142	126	124	150	121	127	z.w.M.	77,2	63,3	81,2	54,7	94,9	74,4	51,9	32,0	35,7	13,3	7,48	14,7
S224	3	27,3	78,2	149	167	197	160	178	247	198	371	235	248	256	259	237	190	187	163	154	142	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
S225	2	12,6	11,2	19,6	11,2	13,8	17,7	23,1	35,5	57,3	74,3	80,0	97,5	96,0	97,8	101	105	z.w.M.	103	105	112	96,5	82,2	83,3	87,3
S226	2	19,6	25,2	37,2	70,6	74,2	151	134	129	138	157	201	220	202	198	291	186	149	214	108	62,1	31,7	29,5	20,7	12,5
S227	2	22,4	16,4	30,7	50,0	67,0	76,2	79,3	98,7	80,5	134	120	116	103	106	143	108	103	97,1	100	86,0	75,1	32,9	22,9	22,7
S228	2	7,78	10,0	9,24	13,7	17,3	14,5	10,8	16,4	47,0	92,8	114	111	127	116	213	152	133	176	167	138	130	151	102	62,6
S229	2	7,43	14,1	16,0	19,7	20,8	19,5	z.w.M.	45,9	53,3	49,8	52,4	50,2	48,8	48,9	55,9	50,7	38,3	20,2	22,1	8,05	12,2	6,83	k.A.	6,02
S230	2	11,3	11,3	16,5	20,1	26,4	26,3	26,9	41,1	26,6	23,5	29,9	42,2	43,4	51,2	45,1	33,4	39,0	36,2	19,3	z.w.M.	17,4	13,0	8,51	9,83
S231	2	22,9	47,7	66,7	78,2	105	105	141	154	174	143	141	206	242	212	z.w.M.	z.w.M.	123	115	66,9	108	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Diagramm der Produktion und des Metabolismus von DHEA und DHEA-S
- Abb. 2:** Chemische Struktur von DHEA und DHEA- S
- Abb. 3:** DHEA- Konzentration im Heparinplasma von Geburt bis zum 14. Lebensjahr bei Jungen und Mädchen
- Abb. 4:** Strukturformel von Melatonin
- Abb. 5:** Aktivierung der Tryptophanhydroxylase und der N-Azetyltransferase durch aus den präsynaptischen Speichern freigesetztes Noradrenalin
- Abb. 6:** Der Einfluss von Licht auf die Melatoninausscheidung der Glandula pinealis
- Abb. 7:** Strukturen des Nervensystems, die den Tagesrhythmus des Organismus regulieren
- Abb. 8:** Zirkadiane Sekretion der Hormone Cortisol, Testosteron, Melatonin, Wachstumshormon und Prolaktin
- Abb. 9:** Schematische Darstellung der Peakidentifikation mit Hilfe der 'G'-Werte
- Abb. 10:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen GH- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Kontrollgruppe
- Abb. 11:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen GH- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel
- Abb. 12:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen GH- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten ohne Wachstumshormonmangel
- Abb. 13:** Jahreszeitlicher Vergleich der GH- Mediane in der Kontrollgruppe sowie den Gruppen der Patienten mit und ohne Wachstumshormonmangel
- Abb. 14:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen DHEA- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Kontrollgruppe
- Abb. 15:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen DHEA- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel
- Abb. 16:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen DHEA- Mittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten ohne Wachstumshormonmangel
- Abb. 17:** Jahreszeitlicher Vergleich der DHEA- Medianwerte in der Kontrollgruppe sowie den Gruppen der Patienten mit und ohne Wachstumshormonmangel
- Abb. 18:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen Melatoninmittelwerte beider Vergleichszeiträume, Kontrollgruppe
- Abb. 19:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen Melatoninmittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten mit Wachstumshormonmangel

- Abb. 20:** Gegenüberstellung der Boxplotdarstellung der arithmetischen Melatoninmittelwerte beider Vergleichszeiträume, Gruppe der kleinwüchsigen Patienten ohne Wachstumshormonmangel
- Abb. 21:** Jahreszeitlicher Vergleich der Melatonin- Medianwerte in der Kontrollgruppe sowie den Gruppen der Patienten mit und ohne Wachstumshormonmangel

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Anzahl der Wachstumshormonprofile in der Kontrollgruppe unterteilt nach Altersgruppe, Geschlecht und Jahreszeit
Tab. 2:	Anzahl der Wachstumshormonprofile in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten mit Wachstumshormonmangel unterteilt nach Altersgruppe, Geschlecht und Jahreszeit
Tab. 3:	Anzahl der Wachstumshormonprofile in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten ohne Wachstumshormonmangel unterteilt nach Altersgruppe, Geschlecht und Jahreszeit
Tab. 4:	Spezifität des Dehydroepiandrosteron- EIA nach Angaben des Herstellers (Firmenanschrift 1)
Tab. 5:	Spezifität des Melatonin – RIA nach Angaben des Herstellers (Firmenschrift 2)
Tab. 6:	Spezifität des hGH- Elisa nach Angaben des Herstellers (Firmenschrift 3)
Tab. 7a:	Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) der Gruppe 1 (Kontrollen, n=15) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März
Tab. 7b:	Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) Gruppe 1 (Kontrollen, n=14) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September
Tab. 8:	Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Wachstumshormonkonzentrationen in der Kontrollgruppe
Tab. 9a:	Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=43) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März
Tab. 9b:	Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=50) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September
Tab. 10:	Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Wachstumshormonkonzentrationen in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten mit GH- Mangel
Tab. 11a:	Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=36) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März
Tab. 11b:	Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=39) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September
Tab. 12:	Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Wachstumshormonkonzentrationen in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten ohne GH- Mangel

- Tab. 13:** GH- Mediane der arithmetischen Mittelwerte sowie deren Schwankungsbreiten für die Gruppen 1 bis 3 unterteilt in die Zeiträume Oktober bis März und April bis September
- Tab. 14a:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 1 (Kontrollen, n=12) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März
- Tab. 14b:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 1 (Kontrollen, n=14) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September
- Tab. 15:** Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen DHEA- Konzentrationen in der Kontrollgruppe
- Tab. 16a:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=42) geordnet nach Alter, Geschlecht im Oktober bis März
- Tab. 16b:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=49) geordnet nach Alter, Geschlecht im April bis September
- Tab. 17:** Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen DHEA- Konzentrationen in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten mit GH- Mangel
- Abb. 18a:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=34) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März
- Tab. 18b:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von DHEA (ng/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=35) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September
- Tab. 19:** Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen DHEA- Konzentrationen in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten ohne GH- Mangel
- Tab. 20:** DHEA- Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte sowie deren Schwankungsbreiten für die Gruppen 1 bis 3 unterteilt in die Zeiträume Oktober bis März und April bis September
- Tab. 21a:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 1 (Gesunde, n=15) geordnet nach Alter, Geschlecht im Oktober bis März
- Tab. 21b:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 1 (Gesunde, n=15) geordnet nach Alter, Geschlecht im April bis September
- Tab. 22:** Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Melatonin- konzentrationen in der Kontrollgruppe (Signifikanzniveautest: Mann-Whitney-U-Test)

- Tab. 23a:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=39) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März
- Tab. 23b:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 2 (Kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, n=52) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September
- Tab. 24:** Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Melatonin-konzentrationen in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten mit GH- Mangel (Signifikanzniveautest: Mann-Whitney-U-Test)
- Tab. 25a:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=36) geordnet nach Alter und Geschlecht im Oktober bis März
- Tab. 25b:** Übersicht über die mittleren Konzentrationen (arithmetischer Mittelwert über 12 Stunden) der nächtlichen Spontansekretion (20:00-08:00Uhr) von Melatonin (pg/ml) der Gruppe 3 (Kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, n=38) geordnet nach Alter und Geschlecht im April bis September
- Tab. 26:** Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte der nächtlichen Melatonin-konzentrationen in der Gruppe kleinwüchsiger Patienten ohne GH- Mangel (Signifikanzniveautest: Mann-Whitney-U-Test)
- Tab. 27:** Melatonin-Medianwerte der arithmetischen Mittelwerte sowie deren Schwankungsbreiten für die Gruppen 1 bis 3 unterteilt in die Zeiträume Oktober bis März und April bis September
- Tab. 28:** Kontrollgruppe, Daten
- Tab. 29:** Gruppe kleinwüchsige Patienten mit Wachstumshormonmangel, Daten
- Tab. 30:** Gruppe kleinwüchsige Patienten ohne Wachstumshormonmangel, Daten
- Tab. 31:** Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion (20:00 bis 08:00 Uhr) von Wachstumshormon (ng/ml)
- Tab. 32:** Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion (20:00 bis 08:00 Uhr) von Dehydroepiandrosteron (ng/ml)
- Tab. 33:** Konzentrationen der nächtlichen Spontansekretion (20:00 bis 08:00 Uhr) von Melatonin (pg/ml)

Curriculum vitae

	Anja Geishendorf
geb. am 26.11.1982	in Ilmenau
	Schulbildung
09/1989 – 08/1993	Staatliche Grundschule „Nelson Mandela“ (später staatliche Grund- und Regelschule „Heinrich Hertz“) in Ilmenau
09/1993 - 06/2001	Staatliches Gymnasium „Am Lindenberg“, Europaschule in Ilmenau Abschluss: Abitur
	Studium
10/2001 - 5/2008	Studium der Humanmedizin an der Friedrich- Schiller- Universität Jena Praktisches Jahr: Chirurgie (Universitätsspital Basel), Pädiatrie (University Hospital of Gondar, Ethiopia), Innere Medizin (Katholisches Krankenhaus St. J. Nepomuk Erfurt) Abschluss des Studiums mit dem 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	Wissenschaftliche Veröffentlichungen
04/2011	Geishendorf A et al. (2011) Chronome und chronobiologische Aspekte der hormonalen Regulation bei Kindern und Jugendlichen mit Kleinwuchs mit und ohne GH- Mangel (GHD). Spielen zeitbezogene Rhythmen in der Diagnostik des Endokriniums eine zu berücksichtigende Rolle?, Kinder- und Jugendmedizin 11(1):A12.
06/2011	Geishendorf A et al. (2011) Do chronomes exist? Is Hormonal secretion in children influenced by seasons?, Evid Based Child Health 6(1):80.
09/2011	Geishendorf A et al. (2011) Do seasons influence hormonal secretion in children? Do chronomes exist and are they dependent on development?, Horm Res Paediatr 76(2):82.
	Berufliche Erfahrung
seit 08/2008	Assistenzärztin in Weiterbildung Kinder- und Jugendmedizin HELIOS Kreiskrankenhaus Gotha/Ohrdruf GmbH

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all jenen bedanken, welche zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere bei:

Herrn Dr. med. K.- P. Ullrich, ehemaliger Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Helios Kreiskrankenhaus Gotha/ Ohrdruf GmbH für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, der Plasmaproben sowie für die ausgezeichnete Betreuung und das fortwährende Engagement während der gesamten Arbeit,

Herrn Dr. med. A. Dost für die Ausdauer und Präzision bei der Durchführung der Korrekturen des Manuskripts und die wertvollen Anregungen,

Herrn Prof. Dr. med. habil. J. F. Beck für die freundliche Annahme als Doktorandin und die Bewertung der Endfassung,

Herrn Dr. Hofmann für die wissenschaftliche Betreuung sowie die hilfreichen Hinweisen zur wissenschaftlichen Methodik und Arbeitsweise,

Frau K. Ullrich und Herrn Riediger vom Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie GmbH in Erfurt für die Bestimmung und Bereitstellung der Laborparameter sowie die geduldige Beantwortung aller Fragen zur Methodik,

den Schwestern der Kinderstation der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Helios Kreiskrankenhaus Gotha/ Ohrdruf GmbH für die Durchführung der Nachtprofile sowie den Patienten und deren Eltern für ihre bereitwillige Teilnahme an der Studie.

meinen Eltern Kerstin und Dr. Uwe Geishendorf sowie meinem Bruder Jan Geishendorf für die stetig umfassende Unterstützung, ihre immerwährende Liebe und Geduld und ihren nicht nachlassenden Ansporn bei der Anfertigung der Arbeit,

und nicht zuletzt bei meinem Lebenspartner Dr. Sebastian Bergmann und meinem Sohn Ole Geishendorf für den Rückhalt und die Kraft, die sie mir auf dem Weg zu dieser Arbeit gegeben haben.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Herr Dr. med. K.- P. Ullrich

Herr Dr. med. A. Dost

Herr Prof. Dr. med. habil. J. F. Beck

Herr Dr. Hofmann

Frau K. Ullrich

Herr J. Riediger

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, 17.12.2013

Anja Geishendorf